



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza



Elaboración de un procedimiento de análisis para el material de empaque primario  
para sustancias de referencia

Presenta

Liliana Sarahi Cruz Sánchez

Para obtener el título de  
Químico Farmacéutico Biológico

Director

Q.F.B. Ana Silvia Aguillón Ochoa

Asesor

M. en D.I.I.E. Francisca Robles López

México., D.F. 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## **Agradecimientos**

Principalmente a Dios, por guiarme, ser mi fuerza y mi coraje para dar lo mejor de mí, por demostrarme de mil y una maneras que me ama y que me tiene cerca de su corazón.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ocupar un lugar en ésta máxima casa de estudios.

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, por brindarme un lugar dentro de lo que por varios años fue mi segundo hogar, alimentarme de conocimientos e impulsarme a ser mejor. Fue, es y será siempre un orgullo ser parte de esta Institución y de la que sé que jamás me iré del todo.

A la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos por permitirme ocupar un lugar en su gran equipo de trabajo y apoyarme sin medida en mi desarrollo académico y profesional.

A la Q.F.B. Ana S. Aguillón Ochoa, quien me dedicó no solo su tiempo, sino me abrió su corazón brindándome su amistad, gracias por su motivación, sus conocimientos y experiencias.

A la M. en D.I.I.E. Francisca Robles López, por su apoyo, consejos, confianza y tiempo que me dedico para realizar esta tesis.

A mis sinodales, el M.en C. José Luis Trejo Miranda por su apoyo incondicional y su tiempo que constantemente está dispuesto a darme, la Q.F.B. Leticia Cecilia Juárez por su apoyo y la confianza que me manifestó desde siempre y la última pero no menos importante, la Q.F.B. Marisol Gandarillas Ortiz de Montellano quien me brindó su confianza y su tiempo. Gracias a todos por sus correcciones y ayudarme a mejorar mi tesis.

Y Gracias a todo el personal que integra la FEUM y que siempre se mostraron en la mejor disposición para ayudarme a desarrollar mi trabajo.



## **Dedicatoria**

A mis padres, jamás encontraré las palabras para agradecerles por mi maravillosa vida, por estar ahí cuando yo seguramente no estaba mirando, las palabras de aliento, impulsar mis ilusiones y hacerme desear intensamente lo mejor y querer siempre más, por los regaños (que seguramente no merecía xD) que me ayudaron a ser una mejor mujer, pero principalmente, gracias por no perder la fe en mi, los amo.

A mi pequeño hermano, no sé como agradecerte todo lo que siempre me has ayudado a alcanzar, por tus ejemplos, consejos, regaños y palabras que me ayudaron a seguir adelante, gracias por el tiempo que compartimos y por ser un hermano incondicional, te amo.

A mi familia, abuel@s, ti@s, prim@s, sobrin@s y todo mi árbol genealógico por darme siempre cobijo en su corazón, todos ustedes me ha dado enseñanzas de vida que me han ayudado a ser una mejor persona, su cariño hacia mí es una fuente inagotable de fuerza y aliento en mi vida, y sus vidas son una gran bendición para mí.

A mi lindo esposo, las cosas pequeñas y cotidianas que tú me das son mi combustible para el día a día, tú me inspiras valor, fuerza y ganas de seguir cuando me siento vencida o cansada, eres de las mayores bendiciones que tengo y no pararé de agradecerle a Dios tu existencia, gracias por ser todo para mi, te amo.

A mis amig@s, amis, sabros@s, rockstars, herman@s y hermanas brujas que tengo la dicha de tener, no cambiaría por nada todas y cada una de las múltiples experiencias que he tenido a su lado, les agradezco ser parte de mi vida y darme su confianza y apoyo, no tengo manera de retribuirles todo lo que he aprendido gracias a ustedes. L@s quiero mucho.

En memoria de mi hermosa abuelita Agustina Alejandre Medina, te veré algún día.



## Índice General

	Página
1. Glosario	4
2. Símbolos y abreviaturas	10
3. Introducción	11
4. Marco teórico	13
4.1 Sustancias de Referencia	13
4.2 Material de empaque	15
4.2.1 Envase de vidrio	17
4.2.2 Sistema de cierre para las SRef-FEUM	23
4.3 Muestreo para la inspección por atributos	35
4.4 Capacidad de Proceso	41
4.5 Gráfico de control	41
5. Planteamiento del problema	43
6. Hipótesis del trabajo	45
7. Objetivos	45
8. Metodología	46
9. Resultados	65
10. Discusión de resultados	76
11. Conclusiones	83
12. Sugerencias	84
13. Anexos.	86
Anexo 1 Reactivos	86
Anexo 2 Tablas para la inspección por atributos	92
Anexo 3. Graficos de Proceso	96
Anexo 4. PNO	108
14. Referencias	137



<b>Índice de Cuadros</b>	<b>Página</b>
1. Óxidos utilizados en la pigmentación del vidrio	20
2. Defectos en el envases	21
3. Límites de medidas de frasco ámbar 3 y 5 mL.	49
4. Límites de la prueba Resistencia hidrolítica	54
5. Límites de Transmisión de luz	56
6. Límites de medidas de tapón 13 y 20 mm.	58
7. Frecuencias IR de grupos funcionales	82



## Índice de Imágenes

## Página

Imagen 1. Defectos más comunes en los frascos de vidrio	48
Imagen 2. Dimensiones del frasco.	49
Imagen 3. Dimensiones del mortero y mano en milímetros	50
Imagen 4. Medidas del tapón	57
Imagen 5. Resultado de Turbidimetría	68
Imagen 6. Resultado de Metales pesados	68
Imagen 7. Resultado de Sulfuros	70
Imagen 8. Resultado de Amonio	70





## 1. Glosario

- **Defecto**

Cualquier discrepancia o inconformidad de la unidad de producto, con respecto a las especificaciones establecidas.<sup>1</sup>

- **Defectos críticos**

Son aquellos que dan como resultado un daño personal al consumidor o producen una adulteración del producto.<sup>2</sup>

- **Defectos Mayores A**

Con un defecto de este tipo, el envase es incapaz de realizar su propia función o provoca interrupciones en la maquinabilidad.<sup>2</sup>

- **Defectos Mayores B**

Es un defecto que no impide que el envase realice su función, pero como resultado provoca interrupciones en la línea de llenado del producto.<sup>2</sup>

- **Defectos menores**

Irregularidades que sólo afectan la apariencia del producto.<sup>2</sup>

- **Defectuoso**

Un defectuoso es una unidad de producto que contiene uno o más defectos.<sup>1</sup>

- **Embalaje**

Todo aquello que tiene como función primaria, envolver, contener y proteger debidamente a los productos envasados, sobre todo en las operaciones de transportación, almacenamiento y comercialización.<sup>3</sup>

1. Vilch V. C. H. Control de Calidad de los Materiales de Envase y Embalaje. México. Editorial: IMPEE. 2011.
2. Rodríguez T. J. A. Manual de Ingeniería y Diseño del Envase y Embalaje. Edición 1997. México: Editorial IMPEE; 2009.
3. Norma Mexicana NMX-EE-148-1982. Envase y embalaje- Terminología básica





- **Envase primario**

Los envases primarios que están en contacto directo con un fármaco, una SRef o un preparado farmacéutico durante toda su vida útil. El sistema de cerrado se considera parte del envase primario.<sup>4</sup>

- **Envase secundario**

Es aquel que contiene uno o más envases primarios, y tiene como función principal agrupar el producto y facilitar su manejo.<sup>4</sup>

- **Envase de única dosis**

Es aquel que contiene un preparado farmacéutico para ser utilizado en una sola administración.<sup>4</sup>

- **Envase de dosis múltiple**

Es aquel que contiene un preparado farmacéutico suficiente para dos o más dosis, que permite extraer porciones necesarias del contenido sin cambio de potencia, calidad y pureza de la porción remanente.<sup>4</sup>

- **Envase bien cerrado**

Evita que el contenido sea contaminado con sólidos extraños y de la pérdida de producto, bajo condiciones normales o acostumbradas durante manejo, transporte, almacenamiento y distribución.<sup>4</sup>

- **Envase hermético**

Protege al contenido de la contaminación con sólidos, líquidos y vapores extraños, así como de la pérdida de material; impide también la eflorescencia, deliquesencia o evaporación en las condiciones normales de manipulación,

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México.



almacenamiento y transporte. Cumple con los requisitos de la prueba de transmisión de vapor de agua.

Si el envase está destinado a ser abierto más de una vez, deberá recobrar su hermeticidad en forma inmediata, cada vez que se vuelva a cerrar.<sup>4</sup>

- **Envase con cierre de seguridad**

Es el envase cerrado con un aditamento indicador o barrera, que muestra clara e irreversiblemente si ha sido abierto. Diseñado de forma tal, que no pueda ser duplicado con materiales o procesos disponibles comúnmente y que permanezca intacto cuando se maneje durante el procesamiento, distribución y almacenamiento.<sup>4</sup>

- **Envase seguro para niños**

Es un envase especial, aplicable a medicamentos que se administran por vía oral y que tiene como función proteger a los niños de lesiones o enfermedades resultantes de la manipulación, uso o consumo indebido de medicamentos.

Debe cumplir con la prueba de “Envase seguro para niños” descrito en la FEUM vigente.

Los envases con estas características no pueden ser reciclados y deben conservar sus propiedades de resistencia a la apertura durante todo el tiempo de uso normal. Este requerimiento se demostrará a través de evaluación con técnicas apropiadas, basadas en los factores de uso físico, fuerza requerida para su apertura y otras condiciones relevantes.<sup>4</sup>

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México.



- **Envase que evita el paso de la luz**

Es aquel que protege su contenido de los efectos de la luz, por virtud de las propiedades específicas del material de que está compuesto, incluyendo cualquier recubrimiento que le haya sido aplicado.<sup>4</sup>

- **Estabilidad**

Es la capacidad de una sustancia de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.<sup>5</sup>

- **Humedad relativa**

Relación entre la cantidad de vapor de agua que tiene una masa de aire y la máxima que podría tener.<sup>6</sup>

- **No conformidad**

Es el incumplimiento de un requisito especificado. El elemento no conforme es aquel que presenta una o más no conformidades.<sup>6</sup>

- **Periodo de caducidad**

Es el tiempo durante el cual un medicamento contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta permanece dentro de las especificaciones establecidas.<sup>5</sup>

- **Procedimiento Normalizado de Operación**

Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.<sup>5</sup>

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.  
5. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 4 de enero de 2006  
6. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.



- **Protocolo**

Plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.<sup>6</sup>

- **Reticulación**

Reacción que implica la formación de una red tridimensional formada por la unión de las diferentes cadenas poliméricas.<sup>7</sup>

- **Sistema contenedor cierre**

Al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.<sup>5</sup>

- **Sustancias de referencia primarias**

Es aquella sustancia de la que se reconoce de forma generalizada que está dotada de las cualidades apropiadas en un contexto especificado y cuyo valor se acepta sin necesidad de comparación con otra sustancia química.<sup>8</sup>

- **Sustancias de referencia secundarias**

Es aquella sustancia cuyas características se asignan o calibran por comparación con una sustancia química de referencia primaria. El alcance de la caracterización y las pruebas de una sustancia química de referencia secundaria puede ser menor que para una sustancia química de referencia primaria.<sup>8</sup>

5. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 4 de enero de 2006
6. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 15 de marzo de 2013
7. Kohjiya S. Ikeda Y. Chemistry manufacture and applications of natural rubber. Woodhead Publishing. United Kingdom. 2014
8. World Health Organization, Annex 9. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 902, 2002.



- **Vida útil**

Es el intervalo de tiempo en el que un medicamento o fármaco permanece dentro de las especificaciones establecidas, bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta, en el envase de comercialización.<sup>5</sup>

5. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 4 de enero de 2006



## 2. Símbolos y abreviaturas

**%** Porcentaje.

**±** Más menos.

**>** Mayor que.

**<** Menor que

**≤** Menor o igual que.

**≥** Mayor o igual que.

**Å** Armstrong

**°C** Grado Centígrados.

**mL** Mililitros

**L** Litros

**g** Gramos

**µg** Microgramos

**µm** Micrómetro.

**cm** Centímetros.

**mm** Milímetro.

**m<sup>2</sup>** Metro cuadrado.

**nm** Nanómetros.

**min** Minutos.

**h** Horas.

**NCA** Nivel de Calidad Aceptable

**pH** Potencial de hidrógeno.

**SRef** Sustancia de referencia.

**N** Normalidad

**SV** Solución Volumétrica

**SA** Solución amortiguadora

**SI** Solución Indicadora



## **.Introducción**

La Organización Mundial de la Salud, en su reunión del 25 al 27 de septiembre de 1980, definió las sustancias farmacéuticas de referencia como productos de uniformidad reconocida.<sup>9</sup>

Las sustancias de referencia (SRef) tienen múltiples aplicaciones, están destinadas para utilizarse en comprobaciones analíticas, físicas o químicas, comparando sus propiedades con las de la sustancia en examen; en el laboratorio de control de calidad se emplean para evaluar las materias primas o verificar la instrumentación analítica.<sup>4</sup>

El manejo de las SRef debe incluir controles estrictos en su envasado, acondicionamiento, etiquetado y almacenamiento.

Durante el envasado, el material de empaque primario y secundario debe garantizar que la integridad de las SRef se protege y mantiene durante todo el periodo de uso o vigencia, es decir, manteniéndose sus propiedades.

Las SRef deben estar protegidas de la injerencia de factores como luz, oxígeno y humedad que pueda alterar de alguna manera la concentración, calidad o pureza más allá de los requisitos oficiales en condiciones normales o habituales de manejo, transporte, almacenamiento, venta y uso.<sup>10</sup>

El material de empaque primario frasco y tapón y el secundario como el casquillo proporcionará a las SRef-FEUM la estabilidad y protección requerida, por esto es importante contar con un documento y especificaciones para su análisis de control

4. Secretaria de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.

9. Portal de Información, Medicamentos Esenciales y Productos de Salud [Internet] *Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud [Citado el 18 de febrero de 2014]* Disponible desde: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh1790s/18.2.3.html>

10. CIPAM, Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Sustancias de Referencia, 1ª Edición. Monografía Técnica, 1997.





de calidad, así mismo se debe elaborar un procedimiento normalizado de operación donde se establezcan su descripción y metodología para realizar las pruebas necesarias y así comprobar que el material que está ingresando al laboratorio cuenta con las especificaciones requeridas.



### 3. Marco Teórico

#### 4.1 Sustancias de Referencia

A finales del siglo XVIII aparecieron en Inglaterra las primeras medicinas de patente. Desde entonces y en forma paralela se ha avanzado mucho tanto en su producción como en su control de calidad, lo que llevó a crear sustancias con un elevado grado de pureza, con la finalidad de comparar las propiedades físicas y químicas de forma tal que se pudiera garantizar la calidad de los preparados farmacéuticos.

En 1962 fueron utilizadas las primeras sustancias de referencia para los análisis biológicos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Desde entonces el número y empleo de dichas sustancias ha incrementado.<sup>4</sup>

Las SRef tienen aplicación específica en el laboratorio de control de calidad; para evaluar las materias primas o para monitorear el desarrollo de medicamentos, evaluando sus productos de degradación (sustancias relacionadas) o impurezas. La mayoría de las monografías oficiales requieren pruebas comparativas con SRef, ya sea para ensayos de identificación, pureza, determinación cuantitativa o verificar la instrumentación analítica.<sup>10,12</sup>

En 1980 la Organización Mundial de la Salud definió las sustancias químicas de referencia como productos de uniformidad conocida. Su grado de pureza dependerá del empleo al cual se le destine.<sup>13</sup>

La idoneidad de una sustancia propuesta como sustancia química de referencia ha de ser cuidadosamente evaluada por el órgano emisor, con estudios que

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.

10. CIPAM, Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Sustancias de Referencia, 1ª Edición. Monografía Técnica, 1997.

12. Pan C., Harmon F., Toscano K., Liu F., Vivilecchia R. Strategy for identification of leacheables in packaging pharmaceutical liquid formulations. J. Pharm Biomed Anal. 2007;46: 520-527

13. World Health Organization, WHO Expert Committee on Pharmaceutical Preparations. Forty first report. Geneva, 2007.



demuestren la estabilidad proporcionando la evidencia de que la calidad de la sustancia no será variable durante el tiempo establecido si se mantiene en las condiciones de almacenamiento establecidas. Es necesario tener en cuenta todos los datos obtenidos en las pruebas realizadas mediante una amplia variedad de métodos analíticos. En conjunto, con ello se conseguirá que la sustancia sea adecuada para el uso previsto. El alcance de los análisis exigidos dependerá de los fines a que esté destinada la sustancia química de referencia y puede implicar la participación de varios laboratorios independientes oficiales y/o privados, dando como resultado productos de alta calidad plenamente identificados y valorados. Todas las SRef que se distribuyen deben acompañarse de su certificado de pureza respectivo.<sup>14,15</sup>

Son múltiples los requisitos para la protección de las SRef, su manejo, almacenamiento y material de empaque deben ser estrictas y velar por que la integridad de éstas sea protegida y mantenida a lo largo del periodo de uso.

Su manejo será exclusivamente del personal responsable, por lo que deberán conservarse en anaqueles convenientemente protegidos.

La información acerca de las condiciones apropiadas de almacenamiento a menudo puede obtenerse del fabricante del material de partida y debe solicitarse cada vez que se establece una nueva sustancia química de referencia. En teoría, la estabilidad de la sustancia mejora cuando se le mantiene a baja temperatura, aunque en el caso de las sustancias que contienen agua el almacenamiento a temperaturas inferiores a 0 °C puede perjudicar la estabilidad. También debe acordarse que la humedad relativa en refrigeradores normales o cámaras de

14. Guo Y., Shalaev E., Smiths. Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersion. Trends Analyt Chem. 2013; 49: 137-144

15. CIPAM. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. Edición No. 3. México.1989



enfriamiento aún puede ser elevada y, a menos que se utilicen ámpulas u otros recipientes bien cerrados, la mejora de la estabilidad puede verse superada con creces por la degradación debida a la absorción de humedad. El almacenamiento a unos + 5 °C, junto con la adopción de precauciones para prevenir esa absorción, ha dado resultados satisfactorios con la mayoría de las sustancias químicas de referencia.<sup>6,17</sup>

## **4.2 Material de empaque**

El material de empaque tiene múltiples funciones como contener, proteger y conservar en buen estado el producto contenido, además, cuantifica, dosifica, identifica, informa y promueve. Dependiendo las funciones que vaya a desempeñar, los envases pueden ser de múltiples materiales, como son: plástico, vidrio, aluminio, cartón, papel, entre otros, sus aplicaciones prácticas van desde la Industria Farmacéutica, la Industria Alimentaria y la ciencia hasta el comercio y el hogar.<sup>2, 17, 18</sup>

La elección de los materiales de empaque, primario, que estarán en contacto con el producto (la sustancia), tanto inicialmente como durante su vida útil estimada, deben ser seleccionados basándose en la sustancia que van a contener, de manera tal, que el contenido pueda extenderse adecuadamente, proteja a la sustancia de cualquier pérdida o cambio y no ejerza alguna interacción física y/o química que pueda alterar la calidad de la misma, también deben protegerla de la humedad, la luz y el oxígeno.

2. Rodríguez T. J. A. Manual de Ingeniería y Diseño del Envase y Embalaje. Edición 1997. México: Editorial IMPEE; 2009.
6. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 15 de marzo de 2013
17. Solomun L., Ibric S., Boltic Z., Djuric Z., Stupar B. The impact of primary packaging on the quality of parenteral products. J Pharm Biomed Anal. 2008; pp. 744-748.
18. Kumar S., Gupta K. Applications of biodegradable pharmaceutical packaging materials: A review. Meddle East J Sci Res. 2012;12(5): 694-706



En el caso de las SRef, la elección del material de empaque no es diferente a lo descrito con anterioridad, se ha podido comprobar que los recipientes idóneos para las sustancias químicas de referencia desde el punto de vista de la estabilidad es el frasco ampula de vidrio sellado, a pesar de que tienen algunas desventajas: La contaminación del contenido de la ampula con partículas de vidrio es común con la apertura de algunos tipos de ampula, también pueden llevar a algunos metales utilizados en su fabricación. El número de micropartículas de vidrio que contaminan el contenido de las mismas, después de la apertura, varía en proporción al tamaño de la ampula y el orificio de apertura. La apertura de las Ampollas puede exponer a los profesionales a las lesiones percutáneas. Estas lesiones pueden representar un riesgo biológico importante, ya que pueden ser puertas de entrada para las bacterias y los virus.<sup>19</sup>

Así pues, las ampulas de vidrio sellables se utilizan principalmente para sustancias que deben mantenerse en una atmósfera sin oxígeno. Otras sustancias requieren una protección incluso más compleja. La mayoría de las sustancias químicas de referencia, se acondicionan en recipientes pequeños y que pueden cerrarse de nuevo; así como ser de tipo y tamaño uniformes para facilitar la distribución. La falta de permeabilidad respecto de la humedad es un factor importante para determinar la idoneidad de los sistemas de cierre de los recipientes.<sup>9</sup>

Las SRef se almacenarán en condiciones adecuadas que no afecten sus propiedades fisicoquímicas, protegiéndolas de condiciones ambientales como temperatura, humedad y luz inapropiadas, por lo que es necesario establecer

9. Portal de Información, Medicamentos Esenciales y Productos de Salud [Internet] Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud [Citado el 18 de febrero de 2014] Disponible desde: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh1790s/18.2.3.html>
19. Carraretto R. A., Freitas C. E., David de A. C.E., Monteiro A. R. E. Glass Ampoules: Risks and Benefits. Rev Bras Anesthesiol. 2011: pp. 513-521.



características de calidad que nos permitan obtener resultados confiables para garantizar las propiedades del producto.<sup>10</sup>

#### **4.2.1 Envase de vidrio**

##### **Historia del vidrio**

El vidrio es uno de los materiales más antiguos utilizados por el hombre. Asia menor fue la primera región en utilizar vidrio artificial.

Entre el año 320 y 200 a.C. se inventó la “caña hueca”, que era un tubo de hierro de 1.20 a 1.50 m de largo con una boquilla que en su extremo, se colocaba vidrio fundido, y con este se formaban cuerpos huecos con la acción de soplar por el otro extremo del tubo.

Esta fue una gran invención, ya que a partir de ese momento pudo ser utilizado como elemento de uso cotidiano en recipientes.

Muchos otros avances se dieron al pasar de los años, como la producción de vidrio transparente y la perfección de técnicas como la incrustación de filamentos y la del vidrio helado.

En 1899 Mike Owens concibe la idea de desarrollar una máquina automática para producir botellas, lo que marco una nueva era en la fabricación y utilización de recipientes de vidrio accesibles y a bajo costo.<sup>2</sup>

##### **Composición del vidrio**

Los contenedores de vidrio son usualmente la primera opción (ejemplo: contenedores de tabletas, jarabes, para uni o multi dosis, etc). Sus características y el uso previsto pueden requerir diferentes tipos de vidrio.

2. Rodríguez T. J. A. Manual de Ingeniería y Diseño del Envase y Embalaje. Edición 1997. México: Editorial IMPEE; 2009.  
10. CIPAM, Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Sustancias de Referencia, 1ª Edición. Monografía Técnica, 1997.





Existe una clasificación de vidrio que considera la calidad del material del cual está hecho y/o tratado el vidrio. Los fabricantes deben convenir con los proveedores, para obtener el tipo de vidrio adecuado en los envases dependiendo el uso al cual estén destinados. Los proveedores deben proporcionar las materias primas y envases de conformidad con las normas industriales, éstas deben estar descritas en la FEUM, en alguna otra farmacopea o compendio de libros que aplique en el país.<sup>8, 20, 21</sup>

El vidrio usado para los productos farmacéuticos es de borosilicato (neutro) o de cal sodada y sílice. El vidrio de borosilicato contiene cantidades significativas de óxido de silicio, óxido bórico, óxido de aluminio y óxidos alcalinos y/o alcalino térreos. Debido a su composición química, el vidrio de borosilicato presenta una alta resistencia hidrolítica y una alta resistencia al impacto térmico; está clasificado como vidrio Tipo I y se usa en envases para preparaciones inyectables.

El vidrio de cal sodada y de sílice es un vidrio de sílice que contiene óxidos de metales alcalinos, principalmente óxido de sodio y óxidos alcalino térreos, principalmente óxido de calcio. Debido a su composición química, el vidrio de cal sodada y de sílice presenta una resistencia hidrolítica moderada; está clasificada como vidrio Tipo III generalmente no se utiliza para preparados farmacéuticos inyectables, excepto en el caso que contenga vehículos no acuosos y se haya demostrado la estabilidad de preparado.

El tratamiento adecuado de la superficie interna de los envases de vidrio de cal sodada y sílice Tipo III aumentará su resistencia hidrolítica de un grado moderado

8. World Health Organization, Annex 9. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 902, 2002.
- 20 International Organization for Standardization. ISO 8362-1. Injection containers and accessories, part 1: injection vials made of glass tubing. 2003
- 21 Sglavo V., Quaranta A., Allodi V., Mariotto G. Analysis og the Surface structure of soda lime silicate glass after chemical strengthening in different KNO<sub>3</sub> salt baths. J Non Cryst Solids. 2014; 401: 105-109





a alto, cambiando así la clasificación del vidrio a Tipo II, puede utilizarse en frascos para preparados farmacéuticos inyectables cuya estabilidad haya sido demostrada y para preparados orales.<sup>22</sup>

El vidrio tipo NP (No Parenteral) no tratado, se utiliza exclusivamente para productos orales y tópicos.

Cuando el preparado farmacéutico es sensible a la luz, se utilizan envases de vidrio coloreado que cumplan con lo especificado en la prueba de transmisión de luz.

Los envases de vidrio son particularmente útiles para las preparaciones líquidas debido a su rigidez, sus cualidades protectoras superiores y su capacidad para permitir una fácil inspección del contenido. El vidrio es impermeable al aire y humedad, inerte a la mayoría de las sustancias y puede ser de color para proteger el contenido de la luz de ciertas longitudes de onda. Por otra parte, el vidrio puede ser esterilizado por calor y pueden ser ampulas herméticamente selladas por fusión.

Las principales desventajas incluyen la fragilidad, el peso y, por ciertos tipos de vidrio, su capacidad para liberar álcali para contenido acuoso, especialmente durante la esterilización por calor, se ha demostrado que los frascos de borosilicato tipo I reaccionan con los metales alcalinotérreos divalentes, como calcio, magnesio, hierro y bario y trivalentes como aluminio y hierro.<sup>22, 23</sup>

### **Pigmentación del vidrio**

El vidrio se puede pigmentar, obteniéndose coloraciones como: ámbar, verde y ópalo. Los compuestos utilizados principalmente son óxidos, como los que se

22. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. Farmacopea de los Estados Unidos de América The United States Pharmacopeial Convention 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, EUA. 2014
23. International Organization for Standardization. ISO 8362-2 Injection containers for Injectables and Accessories, Part 2: Closures for injection vials. 1988.



muestran en el *Cuadro 1. Óxidos utilizados en la pigmentación del vidrio*, la mayoría de ellos, óxidos de metales pesados.

<b>Óxido</b>	<b>Color</b>
Fierro	Verde y Ámbar
Cromo	Verde
Níquel	Gris
Cobalto	Azul y Negro
Cobre	Rojo y Azul
Uranio	Verde Amarilloso
Vanadio	Azul y Verde
Magnesio	Violeta
Selenio	Salmón

Se ha desarrollado un método para adicionar el material para coloración en el horno, que consiste en agregar el agente en la última etapa del horno.

La pigmentación en los envases se utiliza también como filtro además del aspecto decorativo.<sup>2</sup>

1. El vidrio ámbar se utiliza para filtrar los rayos en el rango de 2900 a 4500 Å
2. El color humo filtra los rayos de 2900 a 3200 Å (ultravioleta)
3. El color esmeralda es efectivo para 4000 a 4500 Å (azul-violeta visible).

### **Defectos en los envases de vidrio.**

Existen diversas causas por las que se pueden generar defectos en los procesos de manufactura, como son: temperatura inadecuada en el molde, desgaste del molde, fallas mecánicas de la máquina formadora, fallas en la composición del

2. Rodríguez T. J. A. Manual de Ingeniería y Diseño del Envase y Embalaje. Edición 1997. México: Editorial IMPEE; 2009.



vidrio, fallas del recocido, etc. Las imperfecciones pueden provocar rupturas y otras consecuencias que se muestran en el *Cuadro 2 Defectos en el envase*.

<b>Cuadro 2</b>	<b>Defectos en el envase <sup>2</sup></b>
<b>Maquinabilidad</b>	Dimensiones erróneas, recocido deficiente, choque térmico al envasar en caliente, distribución no uniforme del vidrio, corona inclinada, burbujas.
<b>Apariencias</b>	Incrustaciones (trozos de vidrio o piedras, puntos negros), pliegues, rebabas, arrugas.
<b>Reacción con el producto</b>	Puntos negros que reaccionan con el producto dando coloración y sabor. Corona mal formada, que no proteja al producto ante el intercambio gaseoso.

Los tres aspectos más importantes en la revisión de un envase de vidrio son:

- I. Revisión de dimensiones: imperfecciones de las coronas, diámetros, grosor de las paredes, capacidad de llenado.
- II. Resistencia del envase: rotura por choque mecánico durante su manipulación o rotura por choque térmico.
- III. Revisión de la compatibilidad y funcionalidad de las coronas y los tapones.

Los defectos pueden ser clasificados en cuatro categorías:

- 1. Defectos críticos**
- 2. Defectos Mayores A**
- 3. Defectos Mayores B**
- 4. Defectos menores**

2. Rodríguez T. J. A. Manual de Ingeniería y Diseño del Envase y Embalaje. Edición 1997. México: Editorial IMPEE; 2009.



## **Pruebas de frasco de vidrio**

Las pruebas que se describen para la caracterización y verificación de los envases de vidrio empleados en preparados farmacéuticos, están diseñadas para verificar el tipo de vidrio y la resistencia al ataque bajo condiciones específicas.

Los vidrios de borosilicato Tipo I son adecuados para la mayoría de los productos para uso parenteral y no parenteral.

Los envases de vidrio coloreado deben cumplir con la prueba de transmisión de luz, ya que se emplean en fármacos fotosensibles.

### **Análisis visual del frasco**

En esta prueba se examinan un número de frascos de vidrio correspondientes al tamaño de lote, verificando que éstos no tengan ningún tipo de defecto generado en el proceso de manufactura, como los que se muestran en la *imagen 1 Defectos más comunes en los envases de vidrio*, que se encuentra después del numeral 8.2 los cuales pudieran causar un efecto negativo en la calidad del producto.<sup>11</sup>

### **Dimensiones del frasco.**

En esta prueba se toman las medidas a los frascos utilizados en la prueba Análisis visual del frasco, corroborando que se encuentren dentro de las especificaciones. Las medidas se encuentran señaladas en la *Imagen 2 Dimensiones del frasco*.

### **Resistencia hidrolítica: prueba con vidrio molido**

Estas pruebas determinan la resistencia de los envases nuevos de vidrio, al ataque con agua. La magnitud del ataque se determina por la cantidad de álcali liberado por el vidrio, bajo condiciones específicas. La cantidad de álcali es pequeña en el caso de los vidrios más resistentes, por lo que es muy importante

11. Rodríguez T. J. A. Tecnología de Materiales de Envase. México: Editorial IMPEE; 2013.



verificar minuciosamente las pruebas y efectuarlas en áreas libres de vapores y polvo. Los aparatos deben ser de gran exactitud y precisión.<sup>4,25</sup>

### **Ataque con agua a 121°C**

Esta prueba determina la cantidad de álcali que libera el vidrio en las condiciones especificadas. Dicha cantidad de álcali es extremadamente pequeña en el caso de los vidrios más resistentes, por lo que es muy importante prestar la debida atención a todos los detalles de la prueba y utilizar aparatos de alta calidad y precisión<sup>22</sup>

### **Transmisión de luz**

Un elemento que degrada las sustancias es precisamente la luz, ya sea en la parte del espectro visible y más las radiaciones de la región ultravioleta. Es por esto que el vidrio se colorea para brindar a la sustancia una mayor protección de la luz. Esta prueba corrobora que la coloración del vidrio filtra efectivamente los rayos de 290 y 450 nm.<sup>22</sup>

### **4.2.2 Sistema de cierre para las SRef.-FEUM**

Los cierres, componentes de los envases primarios en productos farmacéuticos, son de importancia crítica. El resguardo del producto es fundamental, además, se requiere que el sellado sea completo y que no permita la permeación, no debe dar lugar a interacciones no deseadas entre el contenido y el medio ambiente.

Dependiendo del tipo de contenedor, los cierres pueden tener diferentes formas y tamaños. Un diseño especial del tapón también puede ser necesario para algunos procesos farmacéuticos de producción tales como la liofilización.

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
22. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. Farmacopea de los Estados Unidos de América The United States Pharmacopeial Convention 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, EUA. 2014
25. International Organization for Standardization. ISO 4802-1. Glassware, Hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers, part 1: Determination by titration method and classification. 1988.



Dependiendo de la aplicación, los cierres pueden ser perforados con una aguja intravenosa. Tales cierres están hechos de elastómeros (cauchos), mientras que aquellos que no son perforados son generalmente de plástico tal como polietileno o polipropileno.

### **Historia del hule**

Cinco siglos han transcurrido desde que se encontraron los primeros indicios de la existencia de este producto nativo del nuevo mundo. En 1495 Michele de Cuneo menciona, por primera vez el hule natural.

En 1521, Hernán Cortés vio cómo los aztecas en México, usaban la goma de los árboles para impermeabilizar sus utensilios y para hacer pelotas de juego, pero no fue sino hasta 1819 cuando el inventor inglés Thomas Hancock desarrolló el proceso con solventes, con lo que se inició la manufactura de artículos de hule en Inglaterra.

En 1839 Charles Goodyear descubrió accidentalmente que calentando el hule natural con azufre se podía obtener un sólido duro que no se fundía. Posteriormente pidió la primera patente sobre la vulcanización del hule natural con azufre (Patente U. S. 3633, junio 15, 1844).<sup>7, 26</sup>

La vulcanización es una reacción de reticulación con azufre que genera estructuras tridimensionales de la red en caucho y es el proceso más conocido de proporcionar alta estabilidad a los productos de caucho. Desde entonces, las reacciones de reticulación de azufre se han mejorado por las innovaciones sucesivas en aceleradores, activadores, retardadores, y así sucesivamente, para mejorar el procesamiento y las propiedades mecánicas.

7. Kohjiya S. Ikeda Y. Chemistry manufacture and applications of natural rubber. Woodhead Publishing. United Kingdom. 2014

26. Biblioteca digital del Instituto Latinoamericano de la Comunicación Educativa. [Internet] México, D.F. [Citado el 11 de Marzo de 2015] Disponible en: [http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/39/html/sec\\_17.html](http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/39/html/sec_17.html)





Casi todos los productos de caucho se fabrican todavía utilizando el proceso de vulcanización.

La mayoría de los sistemas de vulcanización se han desarrollado por ensayo y error. Cada empresa de caucho ha desarrollado sus propios métodos (a menudo confidenciales) para producir materiales de acuerdo a las necesidades del cliente.

### **Aditivos**

Los elastómeros se fabrican a partir de sustancias naturales o sintéticas por polimerización, poliadición o policondensación. Los polímeros en forma pura son raramente utilizados, actualmente no hay muchos que tengan aplicación en su forma original ya que, sus propiedades se encuentran muy limitadas; para modificar sus propiedades tanto físicas como químicas se le agrega una serie de materiales y sustancias que reciben el nombre de *aditivos*, por ejemplo, las cargas son materiales que se añaden a los elastómeros para aumentar el volumen de ciertas mezclas, los aceleradores son sustancias para acelerar la reacción de vulcanización, los estabilizadores se agregan para evitar las reacciones de degradación, y los pigmentos que hacen posible que una gran cantidad de hules adquieran color. Los aditivos dependerán de los requerimientos del producto final.<sup>27, 28</sup>

Existen muchas formas de incorporar estas sustancias a los polímeros, dependiendo del tipo de aditivo que se trate, por lo general, la mayoría de estos se agregan durante una etapa del proceso llamada “formación”, en la cual el aditivo se mezcla de forma homogénea una vez realizada la polimerización; aunque existen aditivos que se agregan durante la etapa de transformación.

27. Mekkiengkrai D., Sakdapipanich, Jitladda T., Tanaka, Yasuyuki. Structural Characterization of terminal groups in natural rubber. *Rubber Chemistry and Technology*. 2006:366-379
28. Kumar S. Pharmaceutical packaging technology – A review. *International journal of Research in Pharmaceutical and biomedical sciences* 2013; 14(14): 1400-1414





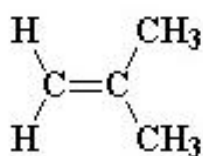
Los aditivos se pueden clasificar como básicos y complementarios. Los primeros son aquellos estrictamente indispensables para obtener un compuesto, ejemplos de estos son: estabilizadores térmicos, lubricantes, etc.

Los aditivos complementarios se consideran a todos aquellos que se incorporan en un compuesto para conferir determinadas características o propiedades y son entre otros: Modificadores de impacto, cargas, estabilizadores UV, retardadores de flama, pigmentos, etc.

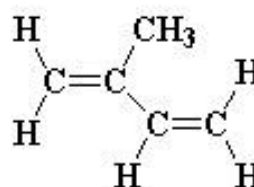
### **Hule butilo**

Los tapones de goma para contenedores con preparaciones parenterales acuosas, para polvos y para polvos liofilizados están hechos de materiales obtenidos por vulcanización de sustancias macromoleculares orgánicas (elastómeros), con aditivos apropiados.

El hule de butilo es un hule sintético, un copolímero de isobutileno con pequeñas cantidades (2-3%) de isopreno. La abreviatura para caucho isopreno-isobutileno es IIR (Isobutylene Isoprene Rubber).<sup>29</sup>



**Isobutileno**



**Isopreno**

Su gran resistencia a la abrasión, a la ruptura, al calor, su añejamiento y a su baja permeabilidad al aire hacen que el hule butilo sea el material ideal para la industria farmacéutica.

29. Hentz K. Safety assessment of pharmaceuticals. Elsevier. 2010; 2: 3-16



Los tapones elegidos para su uso con una preparación farmacéutica son tales que:

- Los componentes de la preparación en contacto con el tapón no se adsorben sobre la superficie de este y no migran dentro o a través del tapón en una medida suficiente para afectar negativamente a la preparación.

- El tapón no cede a las sustancias de preparación en cantidades suficientes para afectar a su estabilidad o para presentar un riesgo de toxicidad.

Los tapones son compatibles con la preparación para las que se utilizan durante su período de validez.<sup>30, 31,</sup>

### **Pruebas para tapón hule butilo**

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 un uso adecuado de los tapones es muy importante el tratamiento que se les dé durante el lavado y el secado.

Tipo I. Son de mayor uso. Sus requisitos se especifican en las pruebas descritas en este documento.

Tipo II. Utilizados en productos donde se requiera penetración múltiple y adicionalmente deben cumplir con la prueba de penetrabilidad.

Por otro lado, en cuanto a su diseño, deben tener características y medidas que permitan ser utilizados en el proceso de llenado de productos como polvo o soluciones y que finalmente proporcionen condiciones de sellado para la protección del producto durante su vida útil.

30. Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare of the Council of Europe. European Pharmacopoeia, seventh edition. Europe. 2011.

31. Paskiet D. Strategy for determining extractables from rubber packaging materials in drug products. PDA J Pharm Sci Technol; 1997; 51(6): 248-251



### **Dimensiones del tapón**

En esta prueba se toman las medidas a una cantidad de tapones correspondientes al tamaño de lote, corroborando que se encuentren dentro de las especificaciones.

### **Turbiedad**

Ciertas formulaciones de caucho pueden causar turbidez en medios acuosos por extracción debido a algunos aditivos como sílica o agentes desmoldantes, que son sustancias que se llegan a aplicar en la superficie del molde para evitar que la pieza se pegue y facilite su remoción sin dañarla. Esta prueba se basa en la comparación visual de la claridad u opalescencia de la muestra en solución contra la solución de referencia bajo condiciones establecidas. La muestra, es el extracto obtenido de los tapones sin tratamiento previo, en donde se puede evidenciar si los tapones tiene algún tipo de recubrimiento fuera del especificado o algún aditivo.<sup>4, 32</sup>

### **Sustancias reductoras**

Cuando se somete a procesos de extracción en medio acuoso y dependiendo de la composición individual un material elastomérico dado puede liberar sustancias reductoras. Probablemente, el más común de los posibles extractos de partes elastoméricas son los agentes de vulcanización, los aceleradores y sus productos de reacción. Esta categoría de materiales puede incluir uno o más de los siguientes constituyentes; sulfuros, sulfonamidas, tiazoles, ditiocarbamatos, aminas orgánicas complejas, resinas fenólicas y / o peróxidos orgánicos.

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.

32. International Organization for Standardization. ISO 8871 Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations. Second edition 1990



Esta prueba se utiliza para comprobar que las sustancias reductoras que pudieran llegar a liberar los tapones son mínimas y no causarán complicaciones en el producto. Las sustancias o agentes reductores son todas aquellas sustancias que se oxidan, como el fósforo, azufre, los metales, etc.<sup>4, 32, 33</sup>

### **Sustancias fácilmente oxidables**

En las reacciones de oxidoreducción se transfieren electrones de un reactivo a otro, esta reacción se puede desglosar en dos semi-reacciones en las que se diferencia la sustancia que gana los electrones y la sustancia que los cede.

Esta prueba se utiliza para comprobar que las sustancias que se oxidan con gran facilidad que pudieran llegar a liberar los tapones son mínimas y no causarán complicaciones en el producto. Esta prueba es complementaria a la de sustancias reductoras.<sup>34</sup>

### **Metales pesados**

La extracción de óxidos metálicos debido a la presencia de filtros minerales y ciertos óxidos metálicos, utilizados como reforzadores de curación, es común. Los metales que se pueden detectar en niveles bajos, son los contaminantes de bajo nivel en otros ingredientes de hule incluyen, por ejemplo, plomo. Pueden ser eliminados o controlados por la fabricación de caucho mediante una cuidadosa selección de materiales y la inspección minuciosa de los suministros actuales.

Esta prueba se utiliza para demostrar que el contenido de impurezas metálicas coloreadas por el ion sulfuro, en las condiciones de prueba especificadas, no excede el límite de *Metales pesados* especificado en la monografía individual

4. Secretaria de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
32. International Organization for Standardization. ISO 8871 Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations. Second edition 1990
33. ASTM International. ASTM D297 Standard Test Methods for Rubber Products- Chemical Analysis. 2015
34. Skook D. A., Holler F. J., Nieman T. A. Principios de análisis instrumental. 5ta Edición. España. Editorial McGraw-Hill. 2001



correspondiente al porcentaje (en peso) de plomo en la sustancia en análisis, según se determina mediante comparación visual concomitante con un control preparado a partir de una *Solución Estándar de plomo*. Las sustancias que generalmente responderán a esta prueba son: plomo, mercurio, bismuto, arsénico, antimonio, estaño, cadmio, plata, cobre y molibdeno. <sup>4, 32</sup>

### **Acidez o alcalinidad**

Dependiendo de su composición, algunos tipos de formulaciones de cierre contienen ingredientes funcionales que pueden actuar como ácido o álcali. Si se extrae material ácido o alcalino, se puede producir un cambio en el valor de pH que puede afectar negativamente a la estabilidad de un producto farmacéutico. Tal cambio en el valor del pH puede ser detectado por medición potenciométrica del extracto acuoso. Sin embargo, la determinación potenciométrica puede dar lugar a interpretaciones erróneas cuando las mediciones se realizan en el sistema sin búfer en el barrido de un valor de pH neutro. Por lo tanto, se recomienda que un método de titulación sea utilizado para determinar acidez o alcalinidad.

Esta prueba se basa en el número de mililitros gastados de SV de ácido clorhídrico 0.05 N requeridos para neutralizar los ácidos libres en la muestra, ajustados con el volumen gastado por el blanco. <sup>4, 32,33</sup>

### **pH**

Dependiendo de su composición, algunos tipos de formulaciones de cierre contienen ingredientes que puede producir un cambio en el valor de pH, y afectar negativamente la estabilidad del producto.

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
32. International Organization for Standardization. ISO 8871 Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations. Second edition 1990
33. ASTM International. ASTM D297 Standard Test Methods for Rubber Products- Chemical Analysis. 2015



Esta prueba se basa en la determinación de la actividad de iones hidrógeno, empleando un instrumento potenciométrico, con capacidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades usando un electrodo indicador al ion hidrógeno como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el de calomel o el de cloruro de plata-plata. El aparato detecta el potencial en milivolts y en unidades de pH a través del par de electrodos.<sup>4, 32</sup>

### **Sulfuros**

Sistemas de curado convencionales utilizan azufre o compuestos que contienen azufre para los propósitos de reticulación. Materiales de caucho basados en un sistema de vulcanización pueden desprender sulfuros volátiles cuando se exponen a los medios de extracción acuosa, especialmente a valores de pH ácidos.

Esta prueba se basa en la reacción entre los sulfuros libres, que pudieran estar presentes en el extracto de los tapones y el acetato de plomo bajo condiciones específicas, que al estar en contacto forman el sulfuro de plomo, que es una sustancia de color oscuro. Así pues se comparan los sulfuros libres de la muestra con una solución de sulfuro de sodio que contenga 0.154 mg de  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ , demostrando que los sulfuros libres de la muestra no exceden el límite dado por la solución de referencia.<sup>4, 32</sup>

### **Espectrofotometría infrarroja del pirolizado**

Esta prueba se utiliza para la identificación cualitativa de cualquier formulación de elastómeros. Se basa en la capacidad de absorción de luz infrarroja, con determinada longitud de onda, que tienen los enlaces presentes en los diferentes grupos funcionales que integran la molécula. El resultado de esta técnica es un

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
32. International Organization for Standardization. ISO 8871 Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations. Second edition 1990





espectro donde se muestra el porcentaje de transmitancia (o absorbancia) de luz infrarroja en función de la longitud de onda (nm) o en el número de éstas por centímetro ( $\text{cm}^{-1}$ ), pudiéndose determinar de esta manera los tipos de enlace y por ende los grupos funcionales, presentes en la molécula del material.<sup>4, 32, 34,35</sup>

### **Cenizas**

Es típico de la composición de polímeros, presentar cenizas de minerales que están presentes en el caucho natural. Algunas formulaciones de polímeros contienen aditivos inorgánicos tales como arcillas, tiza, óxidos metálicos, sílices o silicatos que se añaden para modificar y mejorar ciertas propiedades físicas o físico-químicas tales como la resistencia a la abrasión, la permeación, hincharse, desgarrar, o modificar el costo del producto sin reducir el rendimiento requerido. Esta prueba se basa en la relación que existe entre el peso inicial de una muestra representativa, de un producto dado y el residuo obtenido después de someter la muestra mencionada a un proceso de calcinación bajo condiciones establecidas, tiene la finalidad de determinar el porcentaje de ceniza y así confirmar que no hay excedentes de algún aditivo.<sup>32, 34, 36</sup>

### **Zinc soluble**

La mayoría de las formulaciones de caucho requieren una pequeña porción de óxido de zinc para apoyar el proceso de vulcanización y para mejorar ciertas características físicas. En consecuencia iones de zinc pueden ser extraídos por los fluidos acuosos.

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
32. International Organization for Standardization. ISO 8871 Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations. Second edition 1990
34. Skook D. A., Holler F. J., Nieman T. A. Principios de análisis instrumental. 5ta Edición. España. Editorial McGraw-Hill. 2001
35. Pretsch E., Clerc T., Seilb J., Wilhelm S. Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos. Traducción de la 3ra Edición Alemania. España: Ed. Springer – Verlag Ibérica; 2000.
36. ASTM International. ASTM D4574 Standard Test Methods for Rubber Compounding Materials—Determination of Ash Content. 2012



Esta prueba se basa en la cuantificación de zinc en un producto dado, determinada mediante espectroscopia de absorción atómica.

La espectroscopia de absorción atómica se basa en la medición de la absorción específica de la radiación electromagnética por átomos en fase de vapor no excitados.

En espectroscopia atómica, se requiere que el analito pase por un proceso de atomización que lo convierte en átomos en estado gaseoso libre.<sup>4, 32</sup>

### **Amonio**

La lixiviación de trazas de amoniaco se observa sobre todo con las formulaciones de elastómeros naturales convencionales. Generalmente es causada por la presencia de material de proteína en el polímero de isopreno natural o por aminas. El amonio (normalmente en forma de amoníaco) es utilizado en la fabricación de caucho, en la mayoría de los casos es utilizado como estabilizante, además de poseer características favorables como bactericida y desactivador de los iones de magnesio.

Esta prueba se basa en una solución de tetrayodomercurato de potasio alcalino que en presencia de amoniaco o catión amonio toma una coloración amarillanaranja y en grandes concentraciones se forma un precipitado color naranja. Se compara una solución de referencia con la solución de la muestra, demostrando que la muestra no excede los límites dados por la solución de referencia.<sup>4, 32</sup>

4. Secretaria de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
32. International Organization for Standardization. ISO 8871 Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations. Second edition 1990



## **Residuo a la evaporación**

Dependiendo de la composición, diversas formulaciones de hule en la extracción pueden liberar diferentes cantidades de sólidos no volátiles, los cuales pueden ser detectados mediante este procedimiento.

El método se basa en la medición de la diferencia de pesos, que sufre la muestra, al pasar por un proceso de calentamiento controlado, en la cual se evaporan las sustancias volátiles.<sup>4, 32</sup>

4. Secretaria de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
32. International Organization for Standardization. ISO 8871 Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations. Second edition 1990



### 4.3 Muestro para la inspección por atributos

Durante la segunda guerra mundial se desarrollaron procedimientos estándares de muestreo para la inspección por atributos. La Norma MIL STD 105D es el sistema de muestreo para aceptación por atributos de mayor uso en el mundo. La versión original de la norma, la MIL STD 105<sup>a</sup>, se expidió en 1950. <sup>1, 37, 38</sup>

Un plan de muestreo es una estrategia general que especifica de qué manera habrá de realizarse el sistema de inspección para aceptación.

Un muestreo de aceptación consiste en evaluar un producto homogéneo a través de una muestra aleatoria, para decidir, la aceptación o el rechazo del producto. Por tanto es necesario tener presente en todo momento que, en un muestreo, lo que se está evaluando es toda la población y no sólo la muestra, habiéndose fijado de antemano algunas características que definan el plan de muestreo entre las que se encuentran el nivel de calidad aceptable, la calidad límite y los riesgos del producto y del consumidor, por lo que la cuestión es si una población, con las características inferidas a partir de los datos de la muestra observada, es aceptable o no, pues además de que debe cumplir con la normatividad, es una estrategia para reducir costos y desviaciones en el producto final.

Bajo el punto de vista estadístico, un muestreo de aceptación es un contraste de hipótesis en el que se evalúa una característica (parámetro de una población) a través de unos valores muestrales. <sup>39, 40</sup>

1. Vilch V. C. H. Control de Calidad de los Materiales de Envase y Embalaje. México. Editorial: IMPEE. 2011.
37. Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.
38. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.
39. International Organization for Standardization. ISO 2859-1974 Sampling procedures and tables for inspection by attributes, part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. 1999
40. Chong Z., Khoo M., Castagliola P. Synthetic double sampling np control chart for attributes. Computers & Industrial Engineering. 2014; 75:157-169



### 4.3.1 Tipos de inspección por muestreo

#### Atributos o variables

El método o inspección por atributos consiste en examinar una unidad de producto o una característica y clasificarla como “buena” o “defectuosa “. La acción a tomar se decide contando el número de defectuosas encontradas. El método por variables consiste en realizar una o más mediciones sobre el artículo de tal manera que la información disponible indique cuando menos una dimensión. La decisión se toma sobre la base de cálculos realizados con las mediciones. En este método se usa en las tablas de la *NMX-Z-12 Muestreo para la inspección por atributos Parte 3 Tablas y gráficas para la inspección por atributos*, que están en el *Anexo 2 Tablas para muestreo por atributos*.<sup>41</sup>

#### Inspección Continua o lote por lote

El método lote por lote supone que los artículos para inspección deben ofrecerse no en forma individual, sino en grupos. Dicho grupos de artículos se llama “lote“.

De cada lote se extrae una muestra y se inspecciona, como resultado se emite un dictamen del mismo. Cada lote es tratado más o menos como unidad independiente aunque la regla para el dictamen, pueden variar algunas veces de acuerdo a los resultados de lotes vecinos.

Por el contrario, el método continuo trata sólo un artículo a la vez y no requiere de agrupado de artículos.<sup>42</sup>

41. Klufa J. Dodge-roming AOQL sampling plans for inspection by variables. *Procedia Economics and Finance Journal Elsevier*. 2014; 12: 302-308
42. Qin R., Cudney E., Hamzic Z. An optimal plan of zero-defect single- sampling by attributes for incoming inspections in assembly lines. *Eur J Oper Res*. 2015; 246: 907-915



### 4.3.2 Plan de muestreo

#### Muestreo sencillo

Un plan de muestreo sencillo se describe por tres números: el tamaño de la muestra, el número de aceptación y el número de rechazo, la forma de operar del plan es: extraer del lote, al azar, el número de unidades de producto requerido para completar el tamaño de la muestra.

La muestra se inspecciona y se cuenta el número de defectuosos encontrados. Si el número de defectuosos es menor que, o igual al número de aceptación, se acepta el lote completo, a excepción de cualquier unidad de la muestra que al encontrarse defectuosa, podría ser rechazada. Si por el otro lado, el número de defectuosos es mayor que, o igual al número de rechazo, se rechaza el lote completo. Puesto que, en un plan de muestreo sencillo, el número de rechazo es siempre una unidad más que el número de aceptación. Siempre se obtiene una decisión de aceptación o rechazo del lote.<sup>41, 42</sup>

#### Muestreo doble

El muestreo doble es un sistema en el cual se toma una primera muestra que es menor que la que podría ser tomada para un muestreo sencillo. Si la calidad de la primera muestra es suficientemente buena o suficientemente mala, el lote puede ser aceptado o rechazado inmediatamente. Solamente en el caso intermedio se toma una segunda muestra y se examina para decidir si se acepta o rechaza el lote.

41. Klufa J. Dodge-roming AOQL sampling plans for inspection by variables. *Procedia Economics and Finance Journal Elsevier*. 2014; 12: 302-308
42. Qin R., Cudney E., Hamzic Z. An optimal plan of zero-defect single- sampling by attributes for incoming inspections in assembly lines. *Eur J Oper Res*. 2015; 246: 907-915





## **Muestreo múltiple**

El principio del muestreo múltiple es el mismo del muestreo doble excepto que pueden necesitarse más de dos muestras.

### **4.3.3 Extracción de muestras**

En el muestreo de aceptación, la decisión acerca del lote se toma sobre la calidad de la muestra. Si este es un procedimiento racional, es obviamente importante que la muestra sea representativa del lote, y no una muestra sesgada en alguna forma. Para una decisión correcta acerca del lote, es deseable que la muestra sea de la misma calidad del lote ni mejor ni peor.

En el método de muestreo simple aleatorio; todas las posibles muestras del tamaño requerido tienen igual probabilidad de ser la muestra extraída. Las tablas del *Anexo 2* describen los planes del muestreo presuponen que las muestras (sencilla, doble o múltiple) se extraen siguiendo, este método.<sup>41, 42</sup>

Hay otra alternativa para el muestreo simple aleatorio, que es permisible, incluso deseable, cuando sea apropiado, y puede utilizarse se usen o no números aleatorios. Esta alternativa es conocida como muestreo estratificado. Esto es apropiado cuando un lote pueda dividirse en sublotes de acuerdo a un criterio lógico. Nótese que el criterio debe ser lógico; dividiéndolos en sublotes al azar no ayudará. La muestra se extrae tomando una submuestra de cada sublote proporcional en tamaño al de sublote. Las submuestras deben extraerse al azar de los sublotes (usando números aleatorios si es posible) y finalmente las submuestras se combinan para formar la muestra completa antes de la inspección. De cualquier modo, para una advertencia relacionada con las

41. Klufa J. Dodge-roming AOQL sampling plans for inspection by variables. *Procedia Economics and Finance Journal Elsevier*. 2014; 12: 302-308

42. Qin R., Cudney E., Hamzic Z. An optimal plan of zero-defect single- sampling by attributes for incoming inspections in assembly lines. *Eur. J Oper Res*. 2015; 246: 907-915



dificultades que pueden surgir si se mezclan dos o más fuentes de suministro.

#### **4.3.4 Nivel de inspección**

Este define la relación entre el tamaño del lote o partida y el tamaño de la muestra. De mutuo acuerdo entre proveedor y comprador se establece para cada requisito en particular, el nivel de inspección que debe usarse. En la *tabla I* del *Anexo 2 Tablas para muestreo por atributos* uno se dan tres niveles de inspección, el I, II y el III para ser usados en general a menos que otra cosa se especifique, debe usarse el nivel II; sin embargo, se puede especificar el nivel I cuando sea necesaria una discriminación menor o el nivel III cuando sea necesaria una discriminación mayor. Se dan también en la misma tabla cuatro niveles de inspección adicionales: S-1, S-2, S-3 y S-4 se pueden usar donde sean necesarios tamaños relativamente reducidos de la muestra y que se deban o se puedan tolerar los riesgos mayores correspondientes

#### **4.3.5 Selección del plan de muestreo**

El *NCA* es el máximo porcentaje defectivo (o el número máximo de defectos por cada cien unidades), que para propósitos de inspección por muestreo, puede considerarse satisfactorio como una calidad promedio del proceso.

Las *letras clave* identifican el tamaño de la muestra que se debe tomar en función de los tamaños de los lotes y el nivel de inspección especificado; para obtenerlas se usa la *tabla I* del *Anexo 2 Tablas para muestreo por atributos*

Se debe usar el *NCA* y la letra clave, para seleccionar el plan de muestreo por medio de las *tablas II, III ó IV (Anexo 2 Tablas para muestreo por atributos.)*.

Cuando no existe plan de muestreo disponible para una combinación determinada



de NCA y letra clave, las tablas mismas guían al usuario hacia una letra clave diferente, en este caso el tamaño de la muestra está dado por la nueva letra clave y no por la original. Si con este procedimiento se obtienen diferentes tamaños de muestras para diferentes clases de defectos, se puede usar la letra clave que corresponde al tamaño de la muestra mayor para todas las clases de defectos cuando así se especifique, o se acuerde entre proveedor y comprador. Se puede usar, como alternativa de un plan de muestreo sencillo con un número de aceptación de 0, el plan de muestreo con un número de aceptación de 1, con su correspondiente tamaño mayor de muestra, para un NCA especificado (que sea disponible).<sup>37, 38</sup>

En nuestro caso de frasco y tapón, el NCA es de 0.25, el nivel de inspección es II y el tamaño del lote es de 5000. Lo primero que se necesita es la letra clave correspondiente al tamaño de la muestra (usualmente llamada simplemente letra clave, para abreviar). Para un tamaño del lote de 5000 y un nivel de inspección II, la *tabla I Anexo 2 Tablas para muestreo por atributos* nos proporciona la letra clave L. En la tabla correspondiente (tabla II-A del *Anexo 2 Tablas para muestreo por atributos*.) encontramos que el tamaño de la muestra para muestreo sencillo es de 200. Los NCA para una inspección normal aparecen a lo largo de la parte superior de la tabla y bajo el valor 0.40 encontramos los números 2 y 3 que aparecen bajo el encabezado Ac Re. El plan de muestreo correspondiente es:

Tamaño de la muestra: 200

Número de aceptación: 2

Número de rechazo: 3

37. Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.

38. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.



#### **4.4 Capacidad de proceso.**

Un proceso es una combinación única de herramientas, métodos, materiales y personal dedicados a la labor de producir un resultado medible. Todos los procesos tienen una variabilidad estadística inherente que puede evaluarse por medio de métodos estadísticos.

La capacidad de un proceso de fabricación, para mantenerse dentro de la tolerancia, es susceptible de medición. Esta medida es la capacidad de proceso. Ésta es una propiedad medible, que puede calcularse por medio del índice de capacidad de proceso como el Cpk.<sup>43</sup>

El Cpk es el valor que caracteriza la relación existente entre la media del proceso y su distancia al límite de especificación, por el cual, el proceso dará un resultado menos correcto. Es el índice utilizado para saber si el proceso se ajusta a las tolerancias, es decir, si la media natural del proceso se encuentra centrada o no con relación al valor nominal del mismo. El Cpk considera donde se encuentra el centro de la distribución. Se considera que el proceso está dentro de especificación si el índice  $CpK \geq 1,33$ <sup>43</sup>

#### **4.5 Gráfico de control**

Cuando no es fácil medir un producto o una parte, o cuando la calidad se puede obtener como un atributo conforme o no con unas especificaciones de calidad, se puede usar una gráfica de control de características.

En el caso de las mediciones, las gráficas o histogramas de frecuencia son muy útiles. Un histograma de frecuencia es una representación gráfica de una variable en forma de barras, donde la superficie de cada barra es proporcional a la frecuencia de los valores representados, éstas nos permiten visualizar

43. Sandholm L. Control total de calidad. México: Editorial TRILLAS; 1995



globalmente cómo se distribuyen los distintos datos entre los límites establecidos para el proceso. El único requerimiento condicionante es que los valores sigan una distribución normal, esto quiere decir que el proceso de fabricación sólo tenga causas aleatorias de variación.<sup>40, 43</sup>

40. Chong Z., Khoo M., Castagliola P. Synthetic double sampling np control chart for attributes. *Computers & Industrial Engineering*. 2014; 75:157-169
43. Sandholm L. *Control total de calidad*. México: Editorial TRILLAS; 1995



## **5. Planteamiento del problema**

La industria farmacéutica es una de las industrias más reguladas en todo el mundo y una gran cantidad de normas, reglamentos, compendios, directrices y restricciones se aplican a todas las fases de esta industria; investigación, desarrollo, fabricación, etc.

En la actualidad, en México la Industria Farmacéutica tiene como principio general garantizar la calidad de sus productos (medicamentos) mediante procesos de manufactura, que involucren procedimientos generales de operación, manejo y control, así como su diseño y evaluación de riesgo que permitan asegurar la calidad del producto.

Para garantizar esto, se debe demostrar la identidad, concentración, pureza y calidad de medicamentos, suplementos dietéticos, ingredientes alimenticios, etc. Apoyándose de sustancias de referencia, sus aplicaciones usuales van desde determinación de impurezas o compuestos relacionados de medicamentos o formulaciones hasta pruebas de aptitud del sistema como calibradores, blancos y controles.

Dentro del control de calidad es importante considerar el material de empaque primario, que se encuentra en contacto directo con el producto (fármacos y/o medicamentos) y a su vez permite no sólo contener el material y transportarlo, sino protegerlo de factores ambientales como son luz y humedad.

De ahí la importancia de que no ejerzan ninguna acción física o química que puedan alterar la concentración, pureza o calidad de los productos.





Debe existir una especificación debidamente elaborada con los datos requeridos para su control de calidad, de manera que los materiales recibidos, puedan ser evaluados y aprobados.

Es por esto, que es importante establecer el procedimiento para análisis de control de calidad del material de empaque primario de las sustancias de referencia FEUM, las cuales tiene un impacto directo en la calidad de los productos farmacéuticos.



## **6. Hipótesis de trabajo**

Considerando que el material de empaque primario (frasco y tapón) se encuentra en contacto directo con las SRef-FEUM, es importante establecer el procedimiento normalizado de operación para el análisis de dicho material de empaque y que éste cumpla adecuadamente con las pruebas realizadas, garantizando la calidad del mismo.

## **7. Objetivos**

### **7.1 Objetivo general.**

Establecer un procedimiento normalizado de operación para análisis de control de calidad del material de empaque primario que contiene a las sustancias de referencia FEUM.

### **7.2 Objetivos particulares.**

- Investigar diferentes fuentes bibliográficas que contengan las pruebas fisicoquímicas que se realicen para control de calidad de frasco de vidrio de borosilicato y tapón hule butilo.
- Seleccionar los métodos aplicables al envase primario.
- Desarrollar los análisis fisicoquímicos que apliquen y se puedan desarrollar en el laboratorio de la FEUM.
- Buscar terceros autorizados que realicen los análisis que no se puedan desarrollar en el laboratorio de la FEUM.
- Comprobar que el material de empaque primario de las sustancias de referencia FEUM cumple con los análisis de control de calidad.
- Desarrollar el procedimiento correspondiente.



## 8. Método

### Material y equipo

- Frasco ámbar de borosilicato 5 y 3 mL.
- Tapón hule butilo 20 y 13 mm.
- Martillo de 900 g.
- Mortero y mano de acero duro.
- Tamices n°. 20, 40 y 50.
- Imán.
- Mechero bunsen.
- Pesafiltro.
- Matraces Erlenmeyer.
- Matraces Volumétricos.
- Pipetas volumétricas y graduadas.
- Vasos de precipitado.
- Tubos Nessler
- Espátula.
- Balanza analítica.
- Potenciómetro.
- Espectrofotómetro IR.
- Espectrofotómetro UV.
- Espectrofotómetro de absorción atómica.
- Autoclave.
- Estufa.
- Mufla.



## **Procedimiento**

### **Pruebas de frasco de vidrio**

**Nota:** *Las soluciones requeridas en las siguientes pruebas que no estén descritas en el procedimiento se encuentran descritas en el Anexo I.*

Las pruebas que se describen para la caracterización y verificación de los envases de vidrio empleados en preparados farmacéuticos, están diseñadas para verificar el tipo de vidrio y la resistencia al ataque bajo condiciones específicas.

Los vidrios de borosilicato Tipo I son adecuados para la mayoría de los productos para uso parenteral y no parenteral.

Los envases de vidrio coloreado deben cumplir con la prueba de transmisión de luz, ya que se emplean en fármacos fotosensibles.

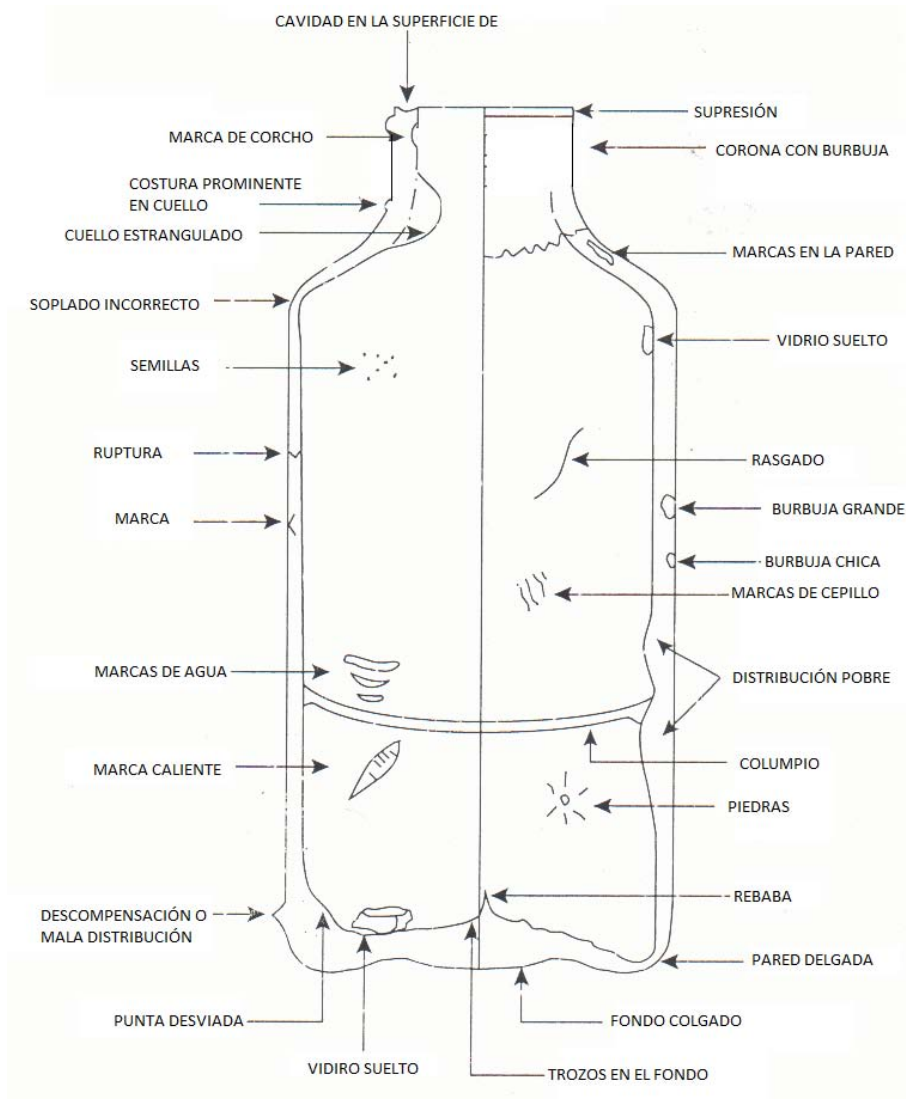
### **Muestreo**

Realizar un muestreo aleatorio conforme se indica en el numeral 4.3

### **Análisis visual del frasco.**

Elegir no menos de 200 frascos al azar y examinarlos visualmente de manera muy cuidadosa, comprobando que no tengan ningún defecto visible de los que se ejemplifican en la *Imagen 1 Defectos más comunes en las frascos de vidrio.*

El lote es aprobado si no más de 2 frascos presentan defectos críticos o mayores.



**Imagen1**  
Defectos más comunes en los frascos de vidrio

### Dimensiones del frasco

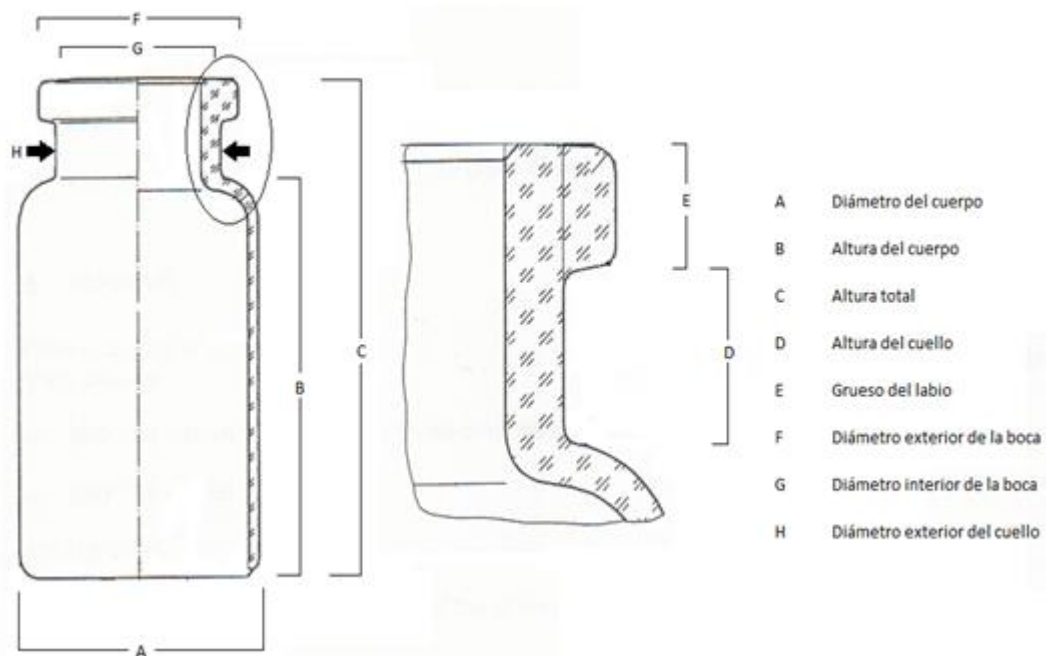
Utilizando un Vernier, en no menos de 200 frascos tomados al azar tomar las medidas señaladas en la *imagen 2 Dimensiones del frasco*, realizar la anotación y compararla posteriormente con las dimensiones del *cuadro 3 Límites de medidas de frasco ámbar 3 y 5 mL*.

El lote es aprobado si no más de 2 frascos están fuera de las dimensiones especificadas.



**Cuadro 3.** *Límites de medidas de frasco ámbar 3 y 5 mL.*

Medidas	Frasco 3 mL Intervalo (mm)	Frasco 5 mL Intervalo (mm)
<b>A</b>	14.05-14.38	20.99-21.47
<b>B</b>	24.5-25.12	29.22-30.33
<b>C</b>	34.43-35.33	40.3-41.86
<b>D</b>	3.62-4.13	3.37-4.18
<b>E</b>	3.62-4.04	3.41-4.19
<b>F</b>	12.64-12.92	19.46-20.06
<b>G</b>	6.88-7.03	12.38-12.61
<b>H</b>	9.56-9.86	14.75-15.95



*Imagen 2. Dimensiones del frasco*





## **Resistencia hidrolítica: prueba con vidrio molido**

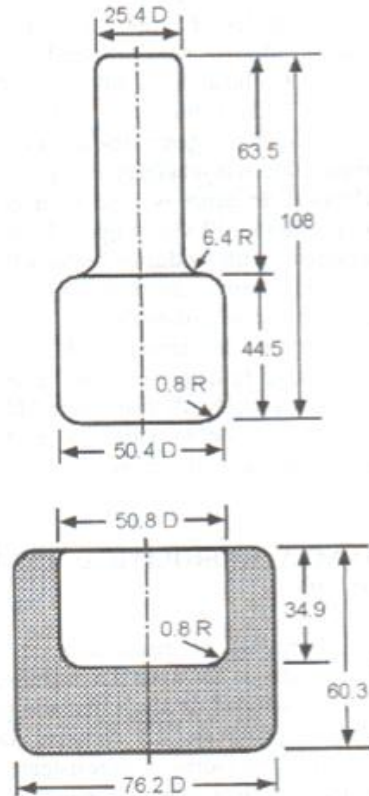
### **Equipo**

**Autoclave.** Utilizar una autoclave capaz de mantener una temperatura de  $121 \pm 2.0$  °C, equipada con un termómetro, un medidor de presión, una válvula de escape y un soporte adecuado para acomodar por lo menos 12 envases de prueba, por encima del nivel del agua.

**Mortero y mano.** Utilizar un mortero y mano de acero duro, fabricado de acuerdo a las especificaciones de la *imagen 3*

### **Equipos adicionales**

- Mallas de 20.3 cm de diámetro de acero inoxidable número 20, 40 y 50; charola receptora y tapa.
- Matraces Erlenmeyer de vidrio resistente curado según especificaciones.
- Martillo de 900 g
- Imán
- Desecador
- Equipo volumétrico adecuado



*Imagen 3.*  
Dimensiones del  
mortero y mano en  
milímetros.

**Preparación de la muestra.** Seleccionar al azar seis o más envases, enjuagarlos cuidadosamente con *Agua de alta pureza* y secar aplicando corriente de aire limpio y seco. Los recipientes se rompen con el martillo y se reducen a fragmentos aproximadamente de 25 mm. Dividir alrededor de 100 g de la muestra en tres porciones aproximadamente iguales, colocar una de ellas en el mortero, triturar golpeando tres o cuatro veces con el martillo y posteriormente con la mano del mortero. Vaciar el contenido del mortero sobre el tamiz n.º 20 colocando en la batería con los números 40 y 50, agitar para lograr una buena separación.

Repetir la operación con las dos porciones remanentes las fracciones retenidas en las mallas números 20 y 40 se vacían nuevamente en el mortero, triturar una vez más golpeando con el martillo y la mano del mortero, pasar por la batería de tamices. Vaciar la charola receptora y sacudir la batería de mallas por medios



mecánicos durante 5 min o manualmente por un tiempo equivalente. La porción retenida en el tamiz n.º 50, de más de 10 g, conservarla en un desecador hasta que se utilice para las pruebas.

Extender la muestra en un papel glassine y pasar el imán para eliminar las partículas de hierro que puedan haberse introducido durante el proceso de trituración.

En un matraz Erlenmeyer de 250 mL de paredes gruesas, se deposita la porción de vidrio pulverizado y se lava seis veces con 30 mL de acetona en cada ocasión, agitando cada vez durante 30 s; decantar con cuidado la acetona. Después de los lavados, en la muestra no aparecen partículas aglomeradas ni en la superficie de los granos se observan partículas finas adheridas. Secar el matraz y su contenido a 140 °C durante 20 min; transferir la muestra a un pesafiltro y enfriar en un desecador. Analizar dentro de las 48 h siguientes.

**Procedimiento.** En un matraz Erlenmeyer de 250 mL previamente digerido con *Agua de alta pureza*, en un baño de agua a 90°C durante 24 h o a 121°C durante 1 h, depositar 10 g de la muestra preparada, exactamente pesados; agregar 50 mL de *Agua de alta pureza*; agregar esta misma cantidad a otro matraz, preparado de la misma manera, que sirve como prueba en blanco. Tapar los matraces con vasos de precipitados de borosilicato invertidos, previamente tratados como ya se indicó para los matraces y de tamaño tal que sus fondos estén apoyados perfectamente sobre la boca de los matraces.

Acomodar en la autoclave, cerrar y calentar hasta que el vapor salga vigorosamente por la válvula abierta; continuar calentando durante 10 min. Cerrar la válvula ajustar la temperatura para que se eleve 1 °C/min, hasta 121 °C (se



emplean de 19 a 23 min para obtenerla). Mantener esta temperatura  $\pm 2.0$  °C durante 30 min, a partir del momento en que se alcance.

Reducir el calor de modo que la autoclave se enfríe a una velocidad de 0.5 °C/min y la presión se normalice en un lapso de 38 a 46 min, ventilando si es necesario para evitar la formación de vacío. Enseguida enfriar los matraces bajo agua corriente. Decantar en agua de cada matraz dentro de un recipiente limpio; lavar el polvo de vidrio con cuatro porciones de 15 mL cada una de *Agua de alta pureza*; agregar los lavados decantados a la porción principal en el matraz correspondiente; a la prueba en blanco se adicionan también 60 mL de *Agua de alta pureza*.

Agregar cinco gotas de SI de rojo de metilo y titular inmediatamente cada matraz con solución de ácido sulfúrico 0.02 N, usando una microbureta. Corregir el volumen de solución de ácido sulfúrico 0.02 N empleando para neutralizar el extracto correspondiente a 10 g de la muestra de vidrio, con el volumen empleado para la prueba en blanco. El volumen corregido no es mayor del indicado en el *Cuadro 4 Límites para la prueba Resistencia hidrolítica según el tipo de vidrio.*<sup>4, 25</sup>

<b>Cuadro 4</b>		
<b>Límites de la prueba Resistencia hidrolítica</b>		
<b>Vidrio tipo</b>	<b>Tamaño del envase (mL)</b>	<b>Límite máximo en mL de solución de ácido sulfúrico 0.02 N</b>
<b>I</b>	Todos	1.0
<b>II</b>	Todos	8.5
<b>III</b>	Todos	8.5
<b>NP</b>	Todos	15

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.

25. International Organization for Standardization. ISO 4802-1. Glassware, Hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers, part 1: Determination by titration method and classification. 1988.



### **Ataque con agua a 121°C**

Enjuagar tres o más recipientes con *Agua de alta pureza*. Llenar los envases al 90% de su capacidad de derrame con el mismo tipo de agua y continuar como se indica en el procedimiento para la prueba de vidrio pulverizado comenzando donde se indica “*Tapar los matraces...*” excepto que el tiempo de calentamiento de la autoclave debe ser de 60 min; terminar el proceso donde se indica “*...para evitar la formación de vacío*”

Vaciar el contenido de uno o más envases en una probeta graduada, hasta obtener 100 mL. Colocar los 100 mL en un matraz Erlenmeyer, añadir 5 gotas de SI de rojo de metilo y titular todavía caliente con ácido sulfúrico 0.02 N. La titulación se debe terminar en menos de 60 min, contando desde el momento de apertura de la autoclave. Corregir el volumen de ácido sulfúrico 0.02 N necesario para los envases, con la titulación del blanco, que consiste de 100 mL de *Agua de alta pureza* a la misma temperatura y con la misma cantidad de indicador. El volumen límite de ácido sulfúrico 0.02 N para tipo de vidrio II no es más de 0.7 mL cuando son envases de 100 mL o menores, o más de 0.2 mL cuando los envases son mayores de 100mL. <sup>4, 25</sup>

### **Transmisión de luz.**

**Equipo.** Emplear un espectrofotómetro de sensibilidad y exactitud adecuadas, adaptando para medir la cantidad de luz transmitida por materiales de vidrio o plástico, transparentes o translúcidos, utilizados como envases para productos farmacéuticos.

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
25. International Organization for Standardization. ISO 4802-1. Glassware, Hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers, part 1: Determination by titration method and classification. 1988.



**Preparación de la muestra.** El recipiente se rompe o se corta con una sierra circular provista de un disco abrasivo húmedo de carborundum o de diamante. Después de cortar, se lava y se seca cada muestra, evitando rayar la superficie. Si la muestra es tan pequeña que no cubre la abertura del porta celdilla, se tapa la parte que falta con papel opaco o con cinta adhesiva, siempre y cuando la longitud de la muestra sea mayor que la de la abertura del espectrofotómetro. Justamente antes de colocar la muestra, limpiar con papel especial para lentes, y se monta con ayuda de alguna cera u otros medios adecuados, cuidando de no dejar marcas ni huellas digitales sobre las superficies a través de las cuales pasará la luz.

**Procedimiento.** Colocar las muestras en el espectrofotómetro con su eje cilíndrico paralelo al plano de la abertura y centrado con respecto a la misma. Cuando la colocación es correcta, el rayo de luz es perpendicular a la superficie de la muestra y las pérdidas por reflexión son mínimas. La transmitancia de la muestra se mide en las regiones adecuadas del espectro, tomando el aire como referencia. Cuando se dispone de un aparato con registrador, se hace en forma continua, o bien con un espectrofotómetro manual, a intervalos de 20 nm, en la región entre 290 y 450 nm.

El promedio de las lecturas de luz transmitida observadas, no es mayor del indicado en el *cuadro 5 Límites de transmisión de luz*.<sup>4,25</sup>

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
26. International Organization for Standardization. ISO 4802-1. Glassware, Hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers, part 1: Determination by titration method and classification. 1988.





Tamaño nominal (mL)	Límites de Transmisión de luz	
	Máximo por ciento de luz transmitida entre 290 y 450 nm	
	Recipientes para sellado a la flama	Recipiente para cierre con tapa o tapón
Hasta 1.0	50	25
Mayor a 1.0 hasta 2.0	45	20
<b>Mayor 2.0 hasta 5.0</b>	<b>40</b>	<b>15</b>
Mayor a 5.0 hasta 10	35	13
Mayor a 10 hasta 20	30	12
Mayor a 20	25	10

### Pruebas para tapón hule butilo

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 un uso adecuado de los tapones es muy importante el tratamiento que se les dé durante el lavado y el secado.

Tipo I. Son de mayor uso. Sus requisitos se especifican a continuación.

Tipo II. Utilizados en productos donde se requiera penetración múltiple y adicionalmente deben cumplir con la prueba de penetrabilidad.

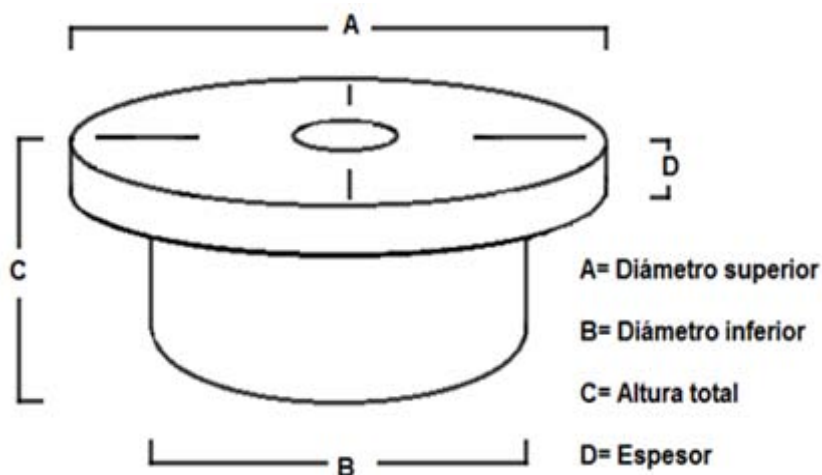
Por otro lado, en cuanto a su diseño, deben tener características y medidas que permitan ser utilizados en el proceso de llenado de productos como polvo o soluciones y que finalmente proporcionen condiciones de sellado para la protección del producto durante su vida útil.



## Dimensiones del tapón

Utilizando un Vernier, en no menos de 200 tapones seleccionados al azar tomar las medidas señaladas en la *Imagen 4*, realizar la anotación y compararla posteriormente con las dimensiones del *cuadro 6*.

El lote es aprobado si no más de 2 tapones están fuera de las dimensiones especificadas.<sup>4, 24</sup>



*Imagen 4*  
 Medidas del tapón

Cuadro 6		
Límites de medidas de tapón 13 y 20 mm.		
Dimensiones	Tapón 13 mm (mm)	Tapón 20 mm (mm)
A	12.56-12.86	18.76-19.03
B	7.41-7.71	12.76-13.08
C	5.99-6.37	8.36-8.9
D	1.93-2.25	3.27-3.87

4. Secretaria de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.

24. Rodríguez T. J. A. Pruebas de Laboratorio IMPEE para Materiales de Envase y Embalaje. México: Editorial IMPEE; 2013.



## **Turbiedad**

**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  $100 \text{ cm}^2$  de superficie ( $S_1$ ) y usar como blanco el otro matraz sin incluir tapones ( $S_2$ ). Agregar a ambos matraces 300 mL de *Agua para uso analítico* y cubrir con un vaso de precipitados invertido. Calentar en autoclave a  $121 \pm 0.5 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min (el autoclave está 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 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 *Agua para uso analítico*, girar suavemente el recipiente (provocando un remolino) y decantar los lavados; repetir la operación con una segunda porción de *Agua para uso analítico*.

**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, agregarle 200 mL de *Agua para uso analítico*. Cubrir con un vaso de precipitados invertido y extraer por calentamiento en autoclave a  $121 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 2 h permitiendo durante un tiempo adecuado que el líquido dentro de los recipientes alcance la temperatura de extracción. Enfriar la autoclave rápidamente, (puede ser enfriada desde afuera con trapos húmedos) sacar los matraces y dejar que el líquido dentro de los recipientes alcance la temperatura ambiente.

**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 *Agua para uso analítico* 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.<sup>4</sup>

### **Sustancias reductoras**

Agitar el recipiente que contiene la solución con tapones, obtenida en la prueba de *Turbiedad*, por separado, transferir 10 mL de esta solución y 10 mL de la solución en blanco a cada uno de los 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 ambiente y agitando ocasionalmente. Después de transcurrido el 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 no es mayor de 1.5 mL.<sup>4</sup>

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.



## Metales pesados

Tomar dos tubos Nessler 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 comparación sobre 1.0 mL de SR de tioacetamida más glicerina básica 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.<sup>4</sup>

## Acidez o alcalinidad

**Procedimiento.** Preparar los matraces para realizar la valoración de la manera siguiente: lavar por un método seguro para eliminar cualquier impureza, posteriormente enjuagar varias veces con *Agua para uso analítico* 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, corroborando que el pH del agua sea neutro, de lo contrario se pudiera ver afectada la determinación. Colocar en uno de los matraces 20 mL del líquido de prueba, obtenido en la prueba de *turbiedad*, agregar cinco gotas de SI de Tashiro, valorar con SV de ácido clorhídrico 0.05 N hasta cambio a color gris sucio.

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.



El consumo no debe ser mayor a 1.0 mL. Colocar en otro matraz 20 mL de *Agua para uso analítico*, 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 no debe ser mayor a una gota.<sup>4</sup>

### **pH**

Emplear un instrumento potenciométrico, con capacidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades usando un electrodo indicador al ion hidrógeno como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el de calomel o el de cloruro de plata-plata.

Calibrar el instrumento de manera adecuada con las soluciones de pH que indique el instrumento. En un vaso de precipitados, adicionar un volumen suficiente de la solución obtenida en la prueba de *Turbiedad* para cubrir el electrodo indicador y realizar la medición.<sup>4</sup>

### **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 cm<sup>2</sup> 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  $121 \pm 2$  °C durante 30 min en autoclave. El color negro que parece 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 Na<sub>2</sub>S • 9 H<sub>2</sub>O, igual a 0.05 mg/50 mL de Na<sub>2</sub>S.<sup>4</sup>

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.





### **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* recientemente hervida. Tapar el matraz y calentar en la 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. 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 entre 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 a 1.5 mL.<sup>4</sup>

### **Espectrofotometría infrarroja del pirolizado**

Esta prueba se utiliza para la identificación cualitativa de cualquier formulación de elastómeros.

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 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 ejemplo yoduro de potasio IR), correr el espectrograma. El espectrograma de la muestra es igual al espectrograma de la formulación de referencia.<sup>4</sup>

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.



## **Cenizas**

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 deje de salir humos o hasta que la ignición vigorosa se haya acabado.

Después colocar el crisol dentro de una mufla a una temperatura de  $550 \pm 50$  °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 formula siguiente:

$$100(\text{peso de ceniza}/\text{peso de muestra})$$

El porcentaje de cenizas debe estar dentro de los valores especificados para la formulación de elastómero.<sup>4</sup>

## **Zinc soluble**

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 la prueba de *turbiedad* añadir 5 mL de SV de ácido clorhídrico 0.1 mol/L y diluir a 100 mL con *Agua para uso analítico*. Usar como referencia solución diluida 1.0 mL de preparación de referencia de zinc (5 mg Zn/mL) a 1000 mL con *Agua para uso analítico*. 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 *Agua para uso analítico*. La solución preparada en la prueba de *turbiedad*, no debe contener más de 5 µg de zinc por mililitro.<sup>4</sup>

4. Secretaria de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.



## **Amonio**

A 5 mL de la solución preparada en *turbiedad*, 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.<sup>4</sup>

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).

### **Residuo a la evaporación.**

Evaporar 50 mL de la solución preparada en *Turbiedad* hasta sequedad, en un baño de agua y secar a 105 °C. El residuo no pesa más de 2.0 mg para tapones tipo I y/o más de 4.0 g para tapones tipo II.<sup>4</sup>

4. Secretaría de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.



## RESULTADOS

### Pruebas realizadas a frasco de vidrio

#### Resistencia hidrolítica

Especificación. Utiliza no más de 1.0 mL de ácido sulfúrico 0.02 N.

Resultado de Resistencia Hidrolítica	
	Volumen de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> gastado (mL)
<b>Frascos 5 mL 1</b>	0.4
<b>Frascos 5 mL 2</b>	0.4
<b>Frascos 3 mL 1</b>	0.4
<b>Frascos 3 mL 2</b>	0.4

#### Ataque con agua a 121 °C

Especificación. No más de 0.7 mL de ácido sulfúrico 0.02 N.

Resultado de Ataque con agua a 121 °C	
	Volumen gastado
<b>Blanco</b>	0.05
<b>Frascos 5 mL 1</b>	0.05
<b>Frascos 5 mL 2</b>	0.05
<b>Frascos 3 mL 1</b>	0.05
<b>Frascos 3 mL 2</b>	0.05

#### Transmisión de luz

Especificación. El máximo porcentaje de luz transmitida está entre 290 y 450 nm y no es mayor al 15%.

Resultado de transmisión de luz en frasco 5 mL Muestra 1	
Nm	%T
450	2.1
379.6	0.8
358.6	0.5
350.2	0.4
347.6	0.2
340.2	0.2
326.4	0.2
319.8	0.2
311.4	0.2
303.0	0.2
298.0	0.2
292.8	0.1



Resultado de transmisión de luz en frasco 5 mL Muestra 2	
nm	%T
450	2.0
372.8	0.6
350.8	0.5
348.2	0.4
343.0	0.3
334.8	0.2
326.0	0.2
320.8	0.2
306.8	0.2
304.8	0.2
395.4	0.2

Resultado de transmisión de luz en frasco 3 mL Muestra 1	
nm	%T
450	3.0
377.4	0.7
346.8	0.6
340.4	0.5
334.6	0.3

Resultado de transmisión de luz en frasco 3 mL Muestra 2	
nm	%T
450.0	3.1
379.6	2.8
372.8	1.3
357.6	0.7
344.6	0.5
340.2	0.5
335.2	0.3
324.2	0.3
321.0	0.3
315.2	0.3



## Pruebas realizadas a tapones

### Turbidimetria

Especificación. La solución de prueba debe ser incolora o no presentar mayor turbiedad a la obtenida con la solución de referencia.

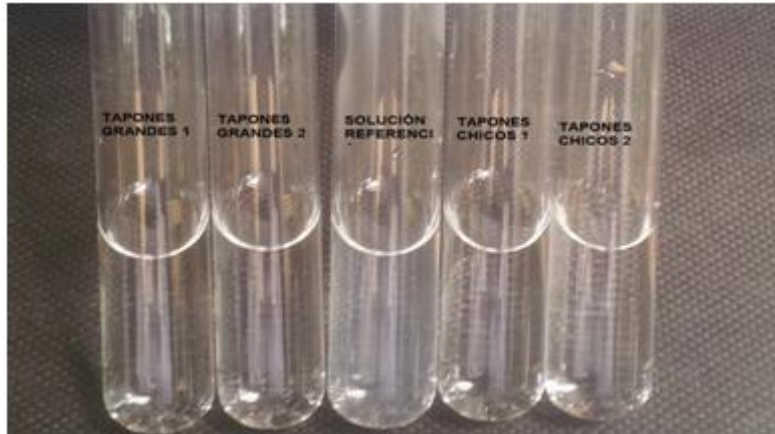


Imagen 5. Resultados de turbidimetria

### Sustancias reductoras

Especificación. La diferencia entre los mililitros de SV permanganato de potasio 0.01 N gastados por la solución de prueba y los gastados por el blanco no es mayor de 1.5 mL

Resultados de Sustancias reductoras	
	Volumen Gastado (mL)
Blanco	9.15
Tapones Grandes1	9.27
Tapones Grandes2	9.26
Tapones Chicos 1	9.32
Tapones Chicos 2	9.27

### Metales Pesados

Especificación. Después de 2 min, la solución de prueba no debe presentar un color más oscuro que el de la solución de comparación.

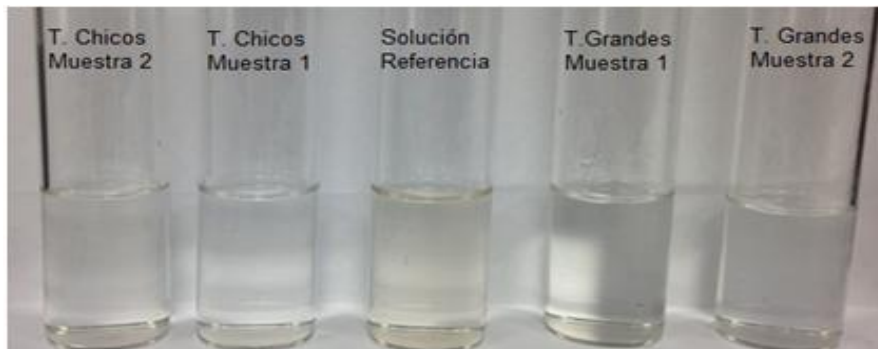


Imagen 6 Resultado de metales pesados





### Acidez o alcalinidad

Especificación. El consumo de SV de ácido clorhídrico no debe ser mayor a 1.0 mL para la solución de referencia, ni mayor a una gota para el blanco.

Resultado de Acidez o alcalinidad		
	Volumen Gastado (mL)	
	Matraz 1	Matraz 2
<b>Blanco</b>	No gastó reactivo	
<b>Tapones Grandes 1</b>	0.06	0.06
<b>Tapones Grandes 2</b>	0.05	0.05
<b>Tapones Chicos 1</b>	0.03	0.03
<b>Tapones Chicos 2</b>	0	0

### pH

Especificación. De 5.3 a 6.5

Resultado de pH	
<b>Tapones Grandes 1</b>	5.8
<b>Tapones Grandes 2</b>	5.9
<b>Tapones Chicos 1</b>	6.0
<b>Tapones Chicos 2</b>	6.0

### Sulfuros

Especificación. El color negro que aparece sobre el papel de acetato de plomo no es más intenso que el obtenido con la solución de referencia.

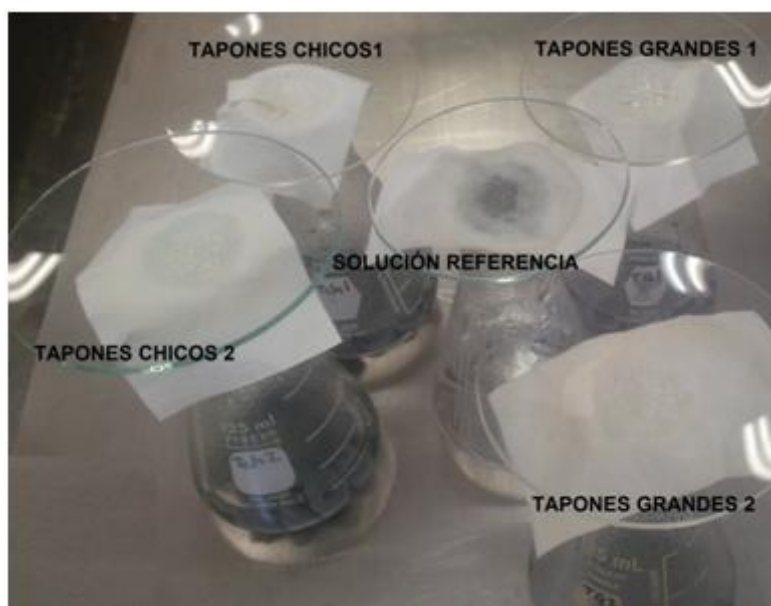


Imagen 7 Resultado de amonio



### Sustancias fácilmente oxidables

Especificación. La diferencia entre los mililitros de tiosulfato de sodio 0.01 N consumidos es equivalente a los mililitros consumidos de solución de Permanganato de potasio 0.01N y no mayor a 1.5 mL

Resultado de Sustancias fácilmente oxidables		
	Volumen SV Permanganato de potasio 0.0989 N (mL)	Vol. Gastado SV Tiosulfato de sodio 0.01004 N (mL)
<b>Blanco</b>	19.798	18.87
<b>Tapones Grandes 1</b>	19.798	18.87
<b>Tapones Grandes 2</b>	19.798	18.57
<b>Tapones Chicos 1</b>	19.798	18.87
<b>Tapones Chicos 2</b>	19.798	18.77

### Cenizas

Especificación. El porcentaje de cenizas debe estar dentro de los valores especificados para la formulación del elastómero.

Resultado de Cenizas	
	Promedio de porcentaje de cenizas
<b>Tapones Grandes</b>	32.3 %
<b>Tapones Chicos</b>	32.7 %

### Zinc soluble

Especificación. No más de 5 µg de zinc por mililitro.

Resultado de Zinc soluble	
	µg de zinc por mililitro
<b>Tapones Grandes 1</b>	2
<b>Tapones Grandes 2</b>	2
<b>Tapones Chicos 1</b>	2
<b>Tapones Chicos 2</b>	2

### Amonio

Especificación. El color amarillo que se produzca en la solución de prueba no es más intenso que el obtenido en la preparación de referencia.

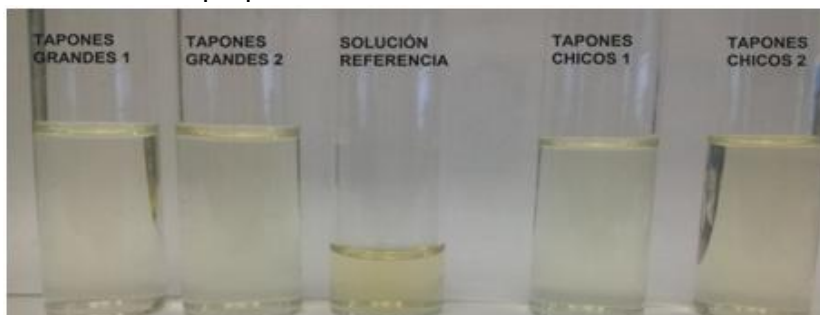


Imagen 8 Resultado de amonio



### Residuo a la evaporación

Especificación. El residuo no pesa más de 2.0 mg.

#### Resultado de Residuo a la evaporación

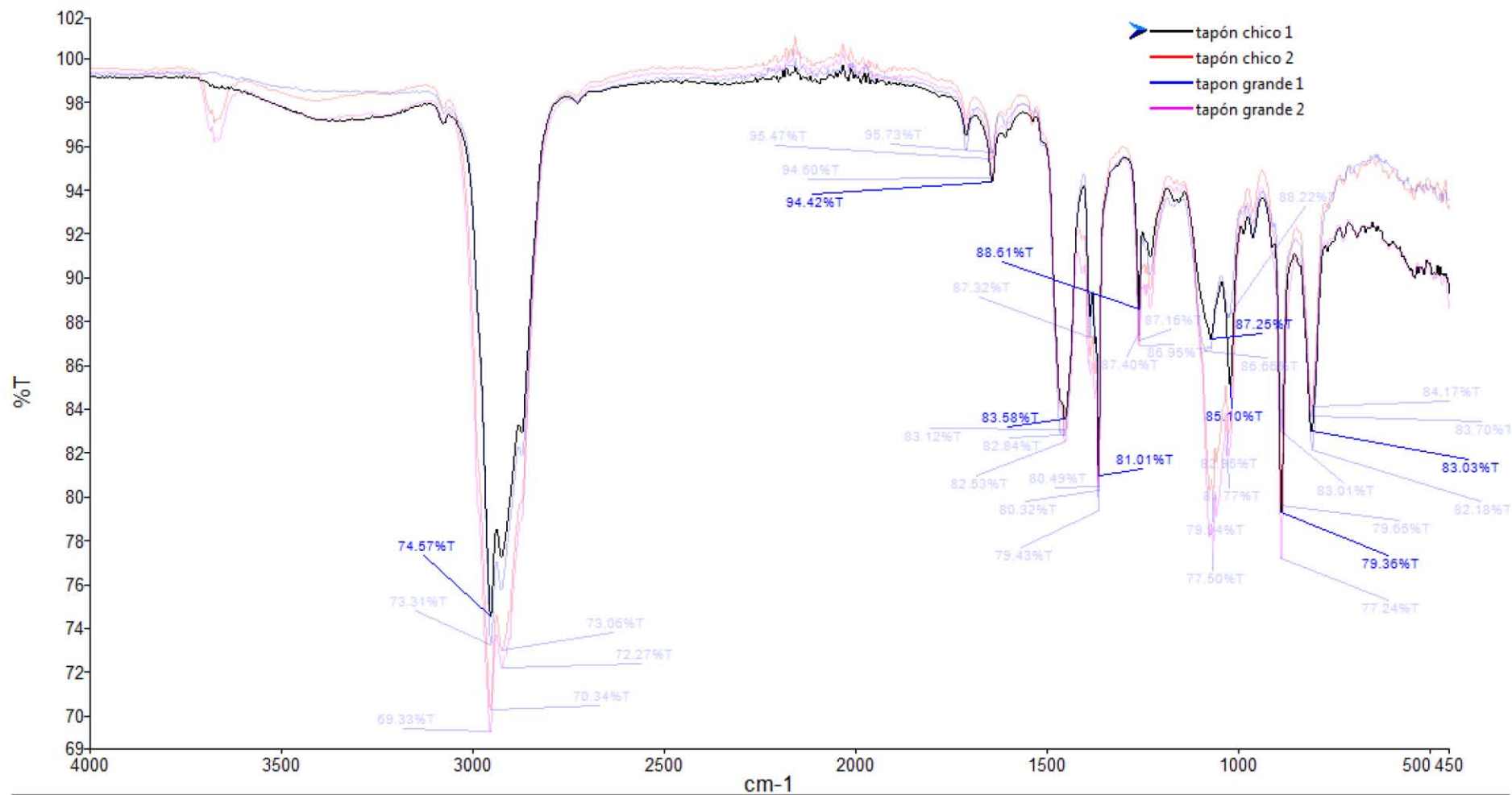
	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Residuo (mg)
<b>Tapones Grandes 1</b>	31.8663	31.8649	1.4
<b>Tapones Grandes 2</b>	35.4488	35.4476	1.2
<b>Tapones Chicos 1</b>	31.8470	31.8460	1.0
<b>Tapones Chicos 2</b>	31.2264	31.2256	0.8

### Espectrofotometría infrarroja del pirolizado

Especificación. El espectrograma de la muestra es igual al espectrograma de la formulación de referencia.

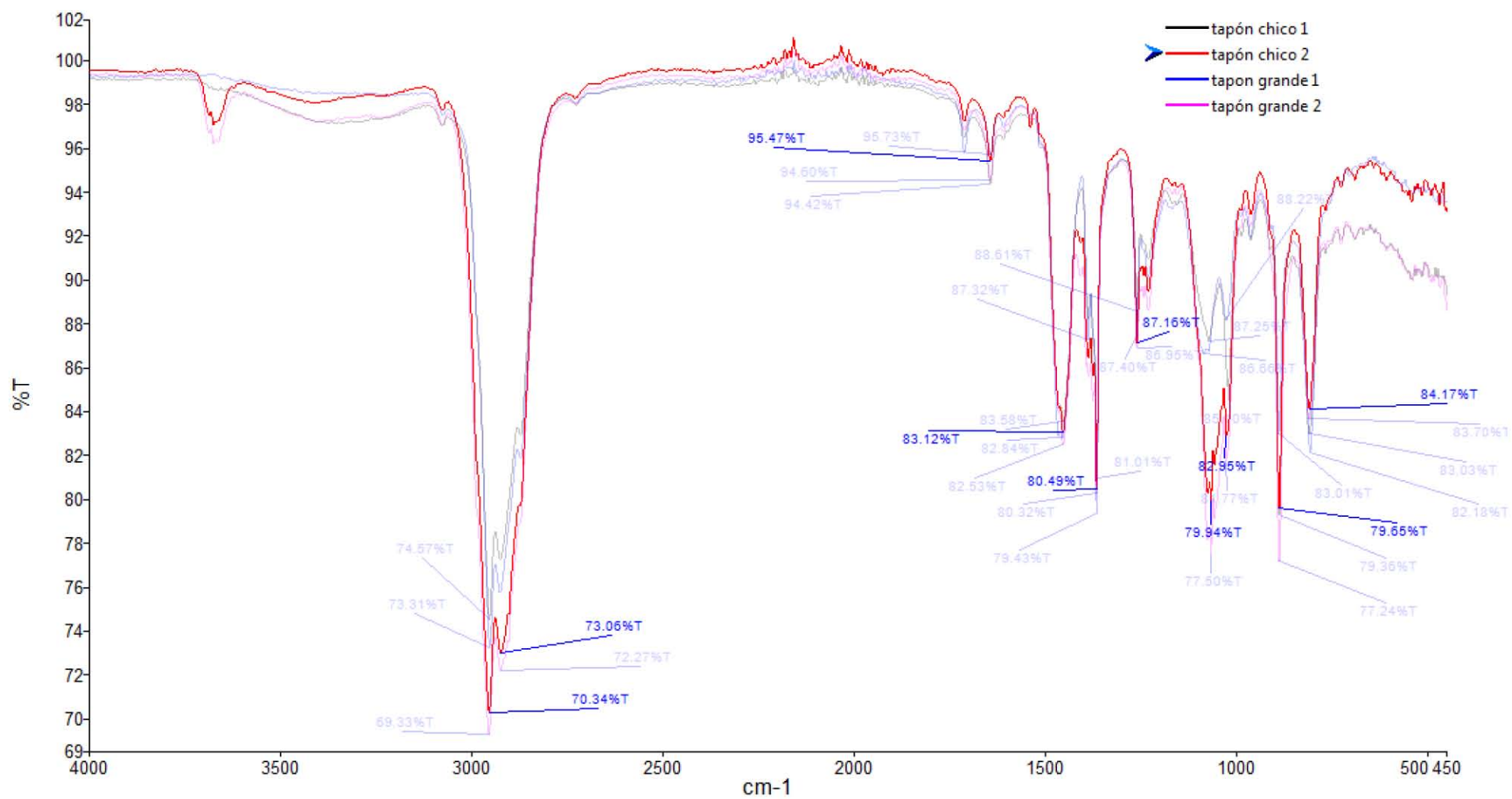


### Espectrofotometría infrarroja del pirolizado. Tapones 13 mm Muestra 1





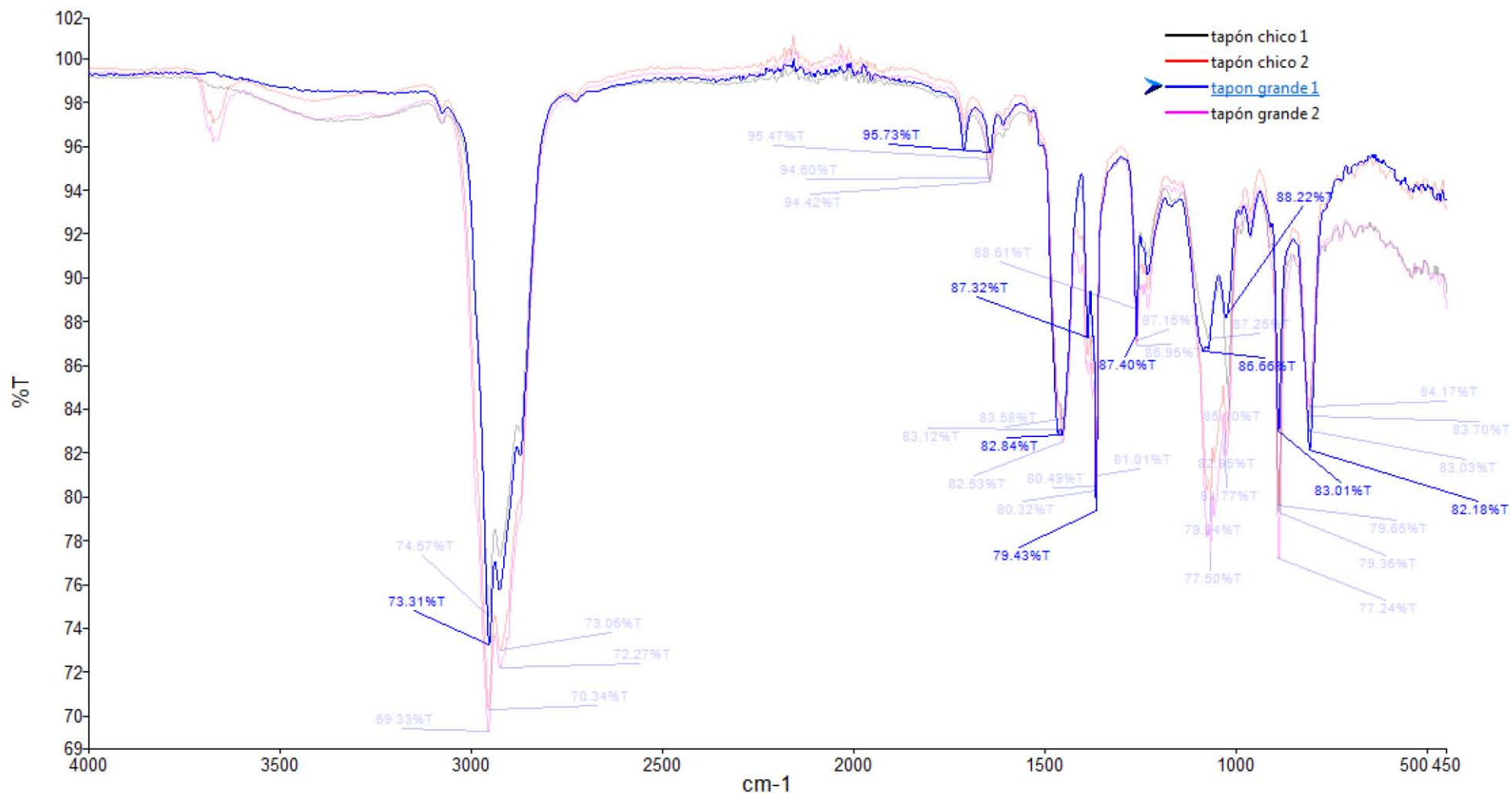
### Espectrofotometría infrarroja del pirolizado. Tapones 13 mm Muestra 2







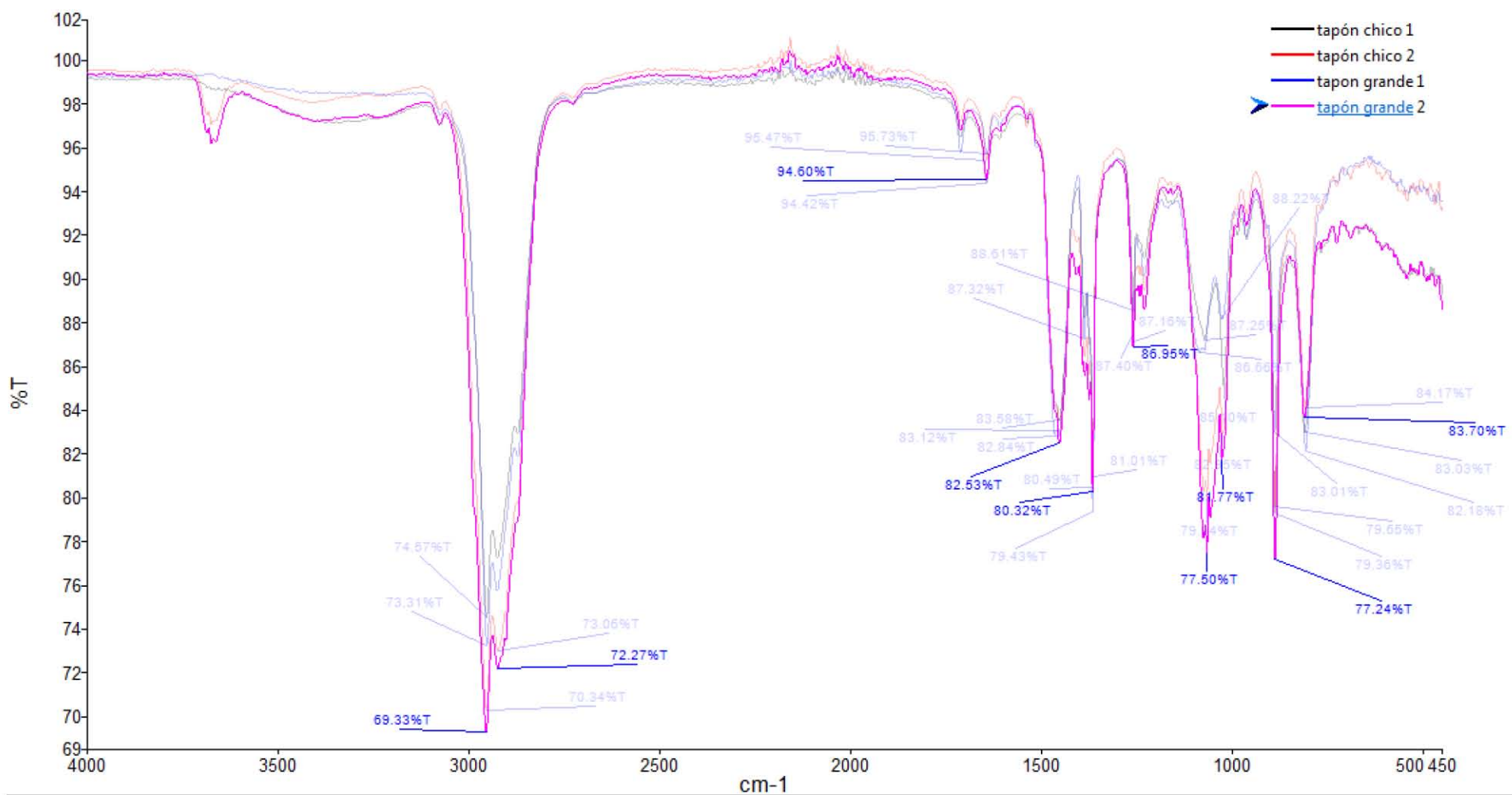
### Espectrofotometría infrarroja del pirolizado. Tapones 20 mm Muestra 1





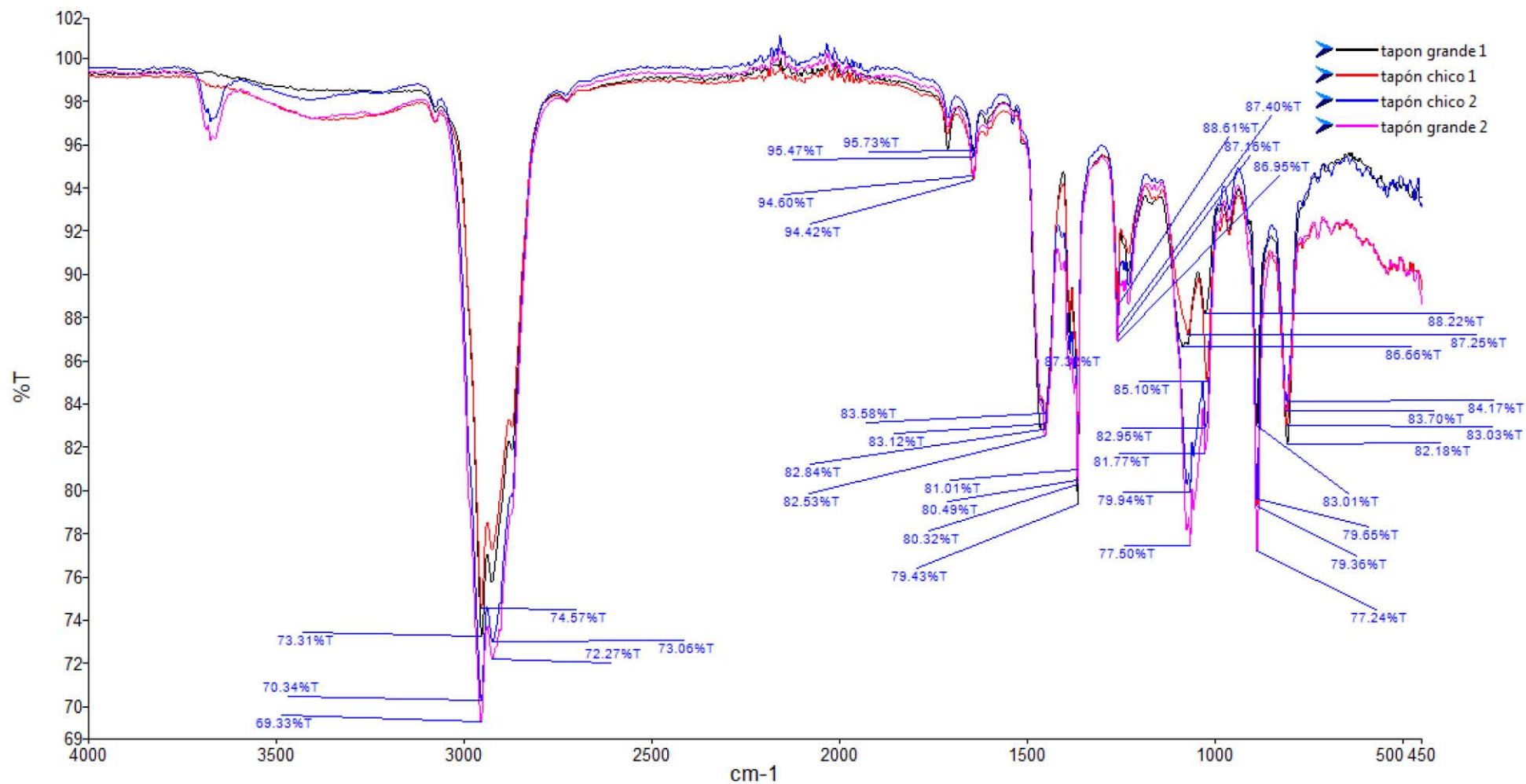


### Espectrofotometría infrarroja del pirolizado. Tapones 20 mm Muestra 2





### Espectrofotometría infrarroja del pirolizado. Tapones 13 mm Muestras 1 y 2 y tapones 20 mm Muestras 1 y 2





## **9. Discusión de resultados**

La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos debe garantizar la calidad de todos sus productos, el diseño del material de empaque no debería tener un papel secundario con respecto al producto y a los sistemas de producción; Sin embargo, su impacto puede llegar a ser crítico si no se tiene el debido cuidado en la elección de los materiales.

La correcta contención del producto es la función fundamental del material de envasado (frasco y tapón) de las sustancias de referencia, su diseño debe tener en cuenta tanto las necesidades y características del producto, como del proceso de acondicionamiento, almacenamiento y distribución. La compatibilidad del frasco y tapón con las SRef-FEUM es muy importante en el mantenimiento de la integridad del producto.

Se requiere que el material de empaque seleccionado ofrezca protección al producto contra cualquier influencia externa que pudiera llegar a afectarlo, por lo que es necesario recopilar toda la información y los datos obtenidos en un procedimiento que debe ser claro y preciso, para establecer los lineamientos y métodos paso a paso para la correcta ejecución del análisis del frasco y tapón, lo que permitirá prevenir y/o detectar posibles desviaciones en la estabilidad de las SRef-FEUM y a su vez facilitará la evaluación y aceptación del material de empaque.

Es por esto que es importante desarrollar un certificado de análisis para aprobar el material de empaque de las sustancias de referencia FEUM que autentica los materiales de los que está hecho, nos dará la certeza de que el material brinda la requerida protección a las SRef.

En el presente estudio se realizaron diversos análisis fisicoquímicos en dos diferentes tamaños de frasco vial ámbar, 5 y 3 mL, con número de lote 10032015 y F15035021272 respectivamente. De igual manera se analizaron dos tamaños de tapón hule butilo 20 y 13 mm con número de lote 10032015 y 25052015 correspondientemente.



Cada prueba se hizo por duplicado, a excepción de las pruebas donde se emplean las tablas para muestreo para la inspección por atributos.

De acuerdo con las tablas para el muestreo de inspección por atributos, el análisis visual del frasco se realizó en 200 frascos de 5 mL y 200 frascos de 3 mL verificando que ningún frasco presentara defectos generados durante el proceso de manufactura, cumpliendo satisfactoriamente con esta prueba, que es importante determinar pues las imperfecciones pueden propiciar rupturas del frasco, ceder permeabilidad, mala apariencia, entre otras cosas.

Con ayuda de un programa estadístico (Minitab 17) se realizaron histogramas de frecuencia de cada una de las diferentes medidas de los frascos presuponiendo que el proceso seguía una distribución normal dado que los valores no eran muy variantes (estos histogramas se encuentran ubicados en *Anexo 3 Gráficos de control de proceso y espectrometría*), posteriormente se realizaron cálculos para determinar los límites de proceso, puntualizando que al realizar los cálculos de Cpk, (Índice de Capacidad de Proceso) estos quedarán por encima del 1.33 fijándose así los límites de especificación. Todas las diferentes medidas siguieron efectivamente una distribución normal.

La dimensión más importante en el frasco es el diámetro interno de la boca, pues ésta y el tapón deben quedar debidamente selladas para impedir que el medio ambiente y la sustancia entren en contacto.

Las demás medidas, también deben estar dentro de especificaciones, pues es el envase donde se presenta a la SRef, el que exhibe y agrada visualmente al consumidor.

La resistencia del vidrio se puede comprobar con base a la cantidad de álcali liberado bajo condiciones específicas. En el caso del vidrio tipo I debe ser mínima. Una base o álcali es cualquier sustancia que presenta propiedades alcalinas, por lo que en presencia de una sustancia ácida ocasionará una reacción.





La prueba de resistencia hidrolítica se realizó con 8 frascos de 5 mL y 16 frascos en el caso del vial de 3 mL, comprobando que el vidrio es tipo I.

En la prueba de ataque con agua, que tiene el mismo fundamento que la prueba de *resistencia hidrolítica*, se emplearon 25 frascos de 5 mL y de 40 frascos de 3 mL aproximadamente, comprobando en cada ocasión que la cantidad de álcali liberado por el vidrio es pequeña y no pondrá en riesgo la estabilidad del producto.

En la prueba de transmisión de luz, se cortó el frasco en pedazos de un tamaño adecuado para colocarlos dentro del portaceldas, de modo que la incidencia del rayo de luz fuera de manera perpendicular sobre la muestra, evitando así las pérdidas por reflexión. El equipo realizó un barrido de 290 a 450 nm, que es el rango que debe ser protegido por un frasco con coloración ámbar, registrando únicamente los nanómetros donde se presentaba alguna transmitancia, se demostró que se cumple adecuadamente esta prueba, puesto que ningún valor excedió el 15 % de transmitancia, evidenciando que la coloración ámbar filtra efectivamente la luz dentro de este rango.

De acuerdo con las tablas para el muestreo de inspección por atributos, las dimensiones de los tapones se realizaron en 200 tapones de 20 mm y en 50 tapones de 13 mm.

Para esta prueba no se contaba con especificaciones, por lo que sólo se realizaron las mediciones y con ayuda de un programa se trataron los resultados, realizando histogramas de frecuencia para cada una de las diferentes medidas de los tapones, presuponiendo que el proceso seguía una distribución normal, posteriormente se realizaron cálculos para determinar los límites de especificación, estableciendo que al realizar los cálculos de Cpk, estos quedarán por encima del 1.3 requerido para que el proceso esté dentro de especificaciones. Todas las diferentes medidas seguían una distribución normal, permitiendo la facilidad de elaboración de los límites de proceso.

La dimensión más importante en los tapones es el diámetro externo del diámetro inferior, que es el que quedará dentro del frasco para cerrarlo y de esta manera



proteger a la sustancia del medio ambiente. Las demás medidas, aunque de menor importancia, deben estar dentro de especificaciones, para asegurar que el proceso es controlado.

Con la prueba de turbidimetría se comprobó que los tapones no contenían ningún aditivo diferente a los especificados, pues ninguna de las soluciones muestra presentó mayor turbiedad que la solución de referencia, ya que pudiera darse el caso que se haya empleado algún aditivo desmoldante (son sustancias que se llegan a aplicar en la superficie del molde para evitar que la pieza se pegue y facilite su remoción sin dañarla).

Las reacciones redox o de oxidación/reducción son aquellas en la que se transfieren electrones de un reactivo a otro.

Una sustancia reductora es un donador de electrones (se oxida) y una sustancia fácilmente oxidable es un receptor de electrones (se reduce).

Es importante que los tapones no liberen o liberen en lo mínimo sustancias reductoras que pudieran reaccionar en presencia de una sustancia fácilmente oxidable y que tampoco liberen o liberen en lo mínimo sustancias fácilmente oxidables que consiguieran reaccionar con sustancias reductoras

La prueba de sustancias reductoras cumple conforme a las especificaciones, la diferencia entre los mililitros de SV Permanganato de potasio 0.01 N gastados por la solución de prueba y los mililitros gastados por el blanco, no es mayor de 1.5 mL, comprobando así que los tapones no liberan sustancias reductoras que pudieran representar un riesgo para el producto.

La prueba de sustancias fácilmente oxidables cumple conforme a las especificaciones, la diferencia entre los mililitros de SV Tiosulfato de sodio 0.01 N gastados, y los mililitros adicionados de SV Permanganato de potasio no es mayor de 1.5 mL, lo que evidencia que no se desprenden de los tapones sustancias fácilmente oxidables que puedan reaccionar con el producto.





En la prueba de acidez o alcalinidad, en ninguna solución el volumen consumido de SV de ácido clorhídrico fue mayor a un mililitro y en el caso del blanco, no gastó reactivo. Lo que reafirma las pruebas de sustancias fácilmente oxidables y sustancias reductoras, demostrando que el extracto de los tapones no reaccionará con las sustancias o afectar su estabilidad.

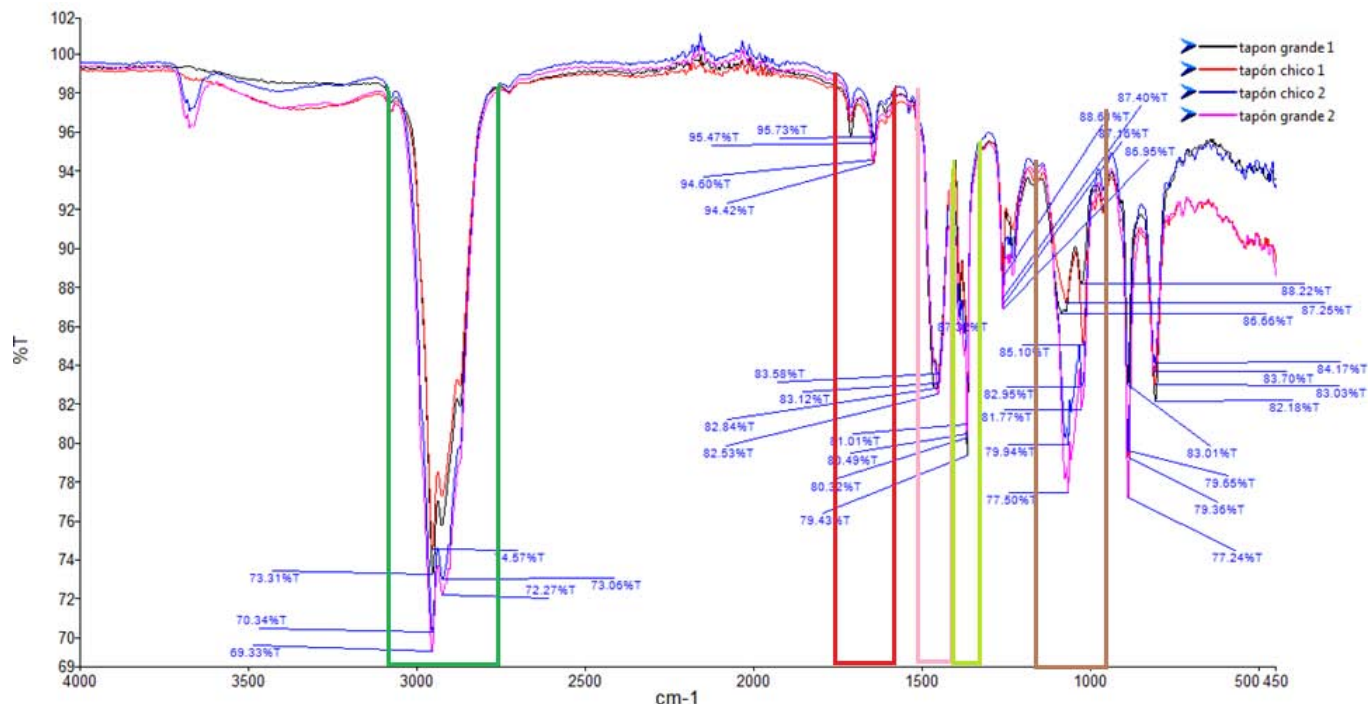
La prueba de pH se realizó de manera complementaria, Los valores obtenidos son coherentes con los resultados de las pruebas anteriores relacionadas a reacciones ácido-base, respaldando así la información obtenida. Puesto que no se cuenta con especificaciones para esta prueba, se darán unos límites basados en los resultados de estos análisis. Los límites de esta prueba quedarán establecidos de 5.3 a 6.5.

Los metales pesados son aquellos cuyas altas concentraciones puede causar daños en la salud de las personas, las sustancias que generalmente responden a la prueba de metales pesados son: plomo, mercurio, bismuto, arsénico, antimonio, estaño, cadmio, plata, cobre y molibdeno. No obstante existen otros metales pesados como el cromo, cobalto, zinc, manganeso y níquel, entre otros. Algunos de los aditivos que se emplean en la industria del hule contienen estas sustancias y aunque se utilizan en concentraciones mínimas, es importante corroborar que no se liberen bajo ciertas condiciones y si se liberan, estén dentro de los límites establecidos.

En la prueba de metales pesados, después de 2 min, ninguna solución de prueba no presentó un color más oscuro que el de la solución de comparación, cumpliendo apropiadamente al no exceder el límite de metales pesados especificados para el tipo de tapón.

El estearato de zinc se utiliza como estabilizador de plásticos, también como plastificante y como lubricante para hule, por lo que se debe realizar la prueba de zinc soluble en los tapones, pues permanece dentro de los metales pesados, por lo que no se debe desprender en gran cantidad al realizar la extracción, esta prueba cumple adecuadamente con las especificaciones. La solubilidad del zinc depende de la temperatura y pH del agua, cuando el pH es neutro el zinc es





Como se puede notar en el espectrograma, los picos se muestran en las ondas correspondientes con los enlaces de los diferentes grupos funcionales que integran la molécula del hule butilo. Los picos más pequeños son los de los dobles enlaces (C=C), ya que además de no encontrarse de manera considerable en la formulación, la temperatura los pudo haber degradado. Éste espectrograma quedara como referencia para los siguientes análisis.

La prueba de cenizas da un resultado promedio de 32.7 para los tapones de 13 mm y de 32.25 para los tapones de 20 mm. Como no se cuenta con especificaciones para esta prueba, se dará un límite superior con base al mayor valor obtenido. En ambos casos el límite superior será de 38% y el límite inferior se dará con base a los próximos análisis.

En la prueba de residuo a la evaporación se consideran sustancias no volátiles, cuantificando la pérdida de peso que sufre una muestra cuando se somete a una temperatura determinada, bajo condiciones establecidas. Las sustancias no volátiles pueden representar múltiples sustancias, desde adherencias del material del molde, o algún aditivo que pudiera llegar a afectar la estabilidad del producto.



## **10. Conclusión**

Con base en los resultados obtenidos de todas las pruebas realizadas al material de empaque primario de las SRef-FEUM, queda claro que el material del que está hecho el frasco es, vidrio tipo I y el tapón es de hule butilo, lo que contribuirá a conservar en buen estado la sustancia contenida, protegiéndola de posibles reacciones con él mismo y/o con el medio ambiente.

Del mismo modo quedaron establecidos los límites en aquellas pruebas donde no se tenían y basándose en los futuros análisis se podrá establecer el límite faltante.

Se elaboró un procedimiento normalizado de operación, que se encuentra en el *Anexo 4* en el que se detalla paso a paso el modo en el que se realizarán los próximos análisis del material de empaque, lo cual facilitará la aceptación del mismo cuando llegue un nuevo lote.



## 11. Sugerencias

Se sugiere que la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos establezca en un formato las especificaciones para el material de empaque de las sustancias de referencia FEUM, de modo que el proveedor cumpla con estos requerimientos y se le pueda pedir que expida un certificado de calidad más completo y de este modo facilitar la aceptación de este insumo.

También es importante añadir al procedimiento normalizado de operación una prueba de permeabilidad y ya que las pruebas que están descritas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicano no son aplicables por el tipo de material y condiciones de proceso, se sugiere realizarla basándose en la técnica de la USP 2014 página 415 denominada *PERMEABILIDAD A LA HUMEDAD* descrita a continuación.

### Permeabilidad a la humedad

**Desecante.** Colocar una cantidad de cloruro de calcio anhidro, de maya 4 a 8 en un recipiente poco profundo, teniendo cuidado de excluir el polvo fino, luego secar a 110 ° durante 1 hora y enfriar en un desecador.

**Procedimiento.** Seleccionar 12 envases de tipo y tamaño uniforme, limpiar las superficies de sellado con un paño sin pelusas, cerrar y abrir cada envase 30 veces. Aplicar el cierre firme y uniformemente cada vez que se cierra el envase. Agregar a 10 de los envases, designados como *envases de prueba*, llenando cada uno hasta dos tercios de la capacidad. Cerrar cada envase inmediatamente después de agregar el desecante. A cada uno de los 2 envases restantes,





designados como *controles*, agregar un número suficiente de perlas de vidrio para lograr un peso aproximadamente igual a cada uno de los *envases de prueba* y cerrarlos. Registrar el peso de los envases individuales así preparados con una aproximación de 0.1 mg y almacenar a una humedad relativa de  $75 \pm 3 \%$  y a una temperatura de  $23 \pm 2^\circ$  [Nota- Un sistema saturado de 35 g de cloruro de sodio por cada 100 mL de agua colocado en el fondo de un desecador mantiene la humedad especificada]. Después de 336 horas  $\pm$  1 hora (14 días), registrar el peso de los envases individuales de la misma manera. Llenar completamente 5 envases vacíos del mismo tipo y tamaño que los envases de análisis con agua o con un sólido no comprensible y de libre fluidez, hasta el nivel indicado por la superficie de cierre cuando está colocado en su lugar. Transferir el contenido de cada envase a una probeta graduada y determinar el volumen promedio de los envases en mL. Calcular la velocidad de permeabilidad a la humedad, en mg por día por L, por la fórmula:

$$(1000/14V)[(T_F - T_I) - (C_F - C_I)]$$

Donde V es el volumen, en mL, del envase;  $(T_F - T_I)$  es la diferencia, en mg, entre el peso final y el peso inicial de cada *envase de prueba*; y  $(C_F - C_I)$  es la diferencia, en mg, entre el peso promedio final y el peso promedio inicial de los 2 controles.

Los envases son *envases bien cerrados* si no más de 1 de los 10 *envases de prueba* tiene una permeabilidad a la humedad que excede de 2000 mg por día por litro





## Anexo 1. Reactivos

*Nota: Todos los reactivos y soluciones que se refieren a continuación fueron tomados de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Undécima edición.*

### **Agua de alta pureza**

Cumple con las especificaciones del *agua de alta pureza* indicadas en el capítulo de *Agua para uso farmacéutico* de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Vigente. En el proceso se evitan las tuberías y recipientes de cobre y las líneas se purgan antes de utilizarlas para surtir el agua en los recipientes de prueba.

### **Agua para uso analítico**

A menos que otra cosa se especifique en la monografía individual, el agua para uso analítico se refiere a las especificaciones químicas del *Agua purificada nivel I* de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Vigente.

### **Nitrato de plata 0.01 N**

En un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver con agua 1.75 g de nitrato de plata y llevar al aforo.

Valorar la solución como se indica a continuación: pasar a un matraz Erlenmeyer 100 mg de cloruro de sodio grado reactivo (secar previamente a 110 °C durante 2 h), disolver en 5.0 mL de agua y agregar 5.0 mL de ácido acético, 50 mL de metanol y 0.5 mL de SI de eosina Y. Titular con la solución de nitrato de plata 0.01 N con agitación fuerte, de preferencia con agitador magnético. Otra forma de valorar la solución es potenciométricamente (*MGA 0991* de la FEUM undécima edición). Calcular la normalidad, considerando que cada mililitro de solución de nitrato de plata 0.01 N, es equivalente a 0.5843 mg de NaCl.

**Nota:** guardar protegido de la luz.

### **SA Acetatos pH: 3.5**

Disolver 25.0 g de acetato de amonio en 25 mL de agua, y adicionar 38.0 mL de ácido clorhídrico 6 N. ajustar el pH, si es necesario a 3.5 con hidróxido de amonio 6 N o ácido clorhídrico 6 N, diluir con agua a 100 mL y mezclar.



### **SI Tashiro**

Pesar 200 mg de rojo de metilo y 200 mg de azul de metileno; colocar en un matraz volumétrico de 100 mL y llevar al aforo con etanol.

### **SI de anaranjado de metilo**

Disolver 100 mg de anaranjado de metilo en 100 mL de agua y filtrar si es necesario.

### **SI de eosina Y**

Disolver 50 de eosina Y en 10 mL de agua.

### **SI de rojo de metilo**

Disolver 24.0 mg de sal sódica de rojo de metilo en *Agua de alta pureza* y llevar a un volumen de 100 mL. Si es necesario, neutralizar con solución de hidróxido de sodio 0.02 N, de tal forma, que la titulación de 100 mL de *Agua de alta pureza*, que contiene 5 gotas de indicador, no requiera más de 0.02 mL de solución de hidróxido de sodio 0.02 N, para efectuar el cambio de coloración a pH 5.6.

### **Solución estándar de plomo**

En el día de uso, diluir 10 mL de solución de referencia de nitrato de plomo con agua a 100 mL cada mililitro de solución estándar de plomo contiene el equivalente a 10 µg de plomo. Una solución de comparación preparada sobre una base de 100 µg de solución estándar de plomo por gramo de sustancia a ser aprobada contiene el equivalente de 1 ppm de plomo en la sustancia de prueba.

### **SR Almidón**

Triturar 1.0 g de almidón soluble con 5.0 mL de agua y verter la mezcla, con agitación constante, sobre 100 mL de agua a ebullición, a la cual se le han añadido 10 mg de yoduro de mercurio (II). Efectuar la prueba de sensibilidad antes de cada uso del reactivo.

Sensibilidad.

A una mezcla de 1.0 mL de solución de almidón y 20 mL de agua, añadir aproximadamente 50 mg de yoduro de potasio y 0.05 mL de SR de yodo. La solución resultante es azul.



### **SR Tioacetamida**

Preparar una solución al 4.0 % de tioacetamida, colocar 0.2 mL de esta solución en un tubo de ensaye; agregar 1.0 mL de una mezcla de hidróxido de sodio 1 M:agua:glicerol (15:5:20). Calentar el tubo de ensaye con las dos soluciones en un baño de agua durante 20 s, enfriar y usar inmediatamente.

### **Solución de referencia de amonio (1 $\mu\text{g NH}_4/\text{mL}$ )**

Disolver 0.741 g de cloruro de amonio en *Agua para uso analítico*, llevar al aforo a 1000 mL. Inmediatamente antes de utilizarse para la prueba, diluir 10 mL de esta solución a 250 mL y de esta solución tomar 10 mL y diluir a 100 mL con *Agua para uso analítico*.

### **Solución de referencia de nitrato de plomo**

Disolver 159.8 mg de nitrato de plomo (II) en 100 mL de agua a la cual se le ha agregado 1.0 mL de ácido nítrico, diluido con agua a 1000 mL. Preparar y almacenar esta solución en envases de vidrio exentos de sales de plomo solubles. Cada mililitro de esta solución contiene 100  $\mu\text{g}$  de plomo.

### **Solución 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 *Agua para uso analítico* a 500 mL.

### **SV ácido clorhídrico 0.1 N, 0.01 N, 0.05 N**

**0.1 N:** 8.5 mL de ácido clorhídrico; 0.15 g de carbonato de sodio.

**0.01 N:** 0.85 mL de ácido clorhídrico; 0.015 g de carbonato de sodio.

**0.05 N:** 4.25 mL de ácido clorhídrico; 0.075 g de carbonato de sodio.

En un matraz volumétrico de 1 000 mL, depositar 200 mL de agua, agregar lentamente el volumen correspondiente de ácido clorhídrico. Enfriar a temperatura ambiente y llevar a volumen con agua.

Valorar la solución como se indica a continuación: pesar los gramos correspondientes de carbonato de sodio (secar previamente a 270 °C durante 1 h), añadir 100 mL de agua y mezclar hasta disolución completa, agregar 2 gotas de SI de rojo de metilo y titular con la solución de ácido clorhídrico 0.05 N con agitación constante hasta color rosa pálido; repetir el paso anterior hasta que el color rosa pálido no desaparezca al calentarla a ebullición durante 2 min.



Calcular la normalidad considerando que cada mililitro de ácido clorhídrico 0.1 N es equivalente a 5.299 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro, cada mililitro de ácido clorhídrico 0.01 N es equivalente a 0.5299 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro, y que cada mililitro de ácido clorhídrico 0.05 N es equivalente a 2.6495 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro.

**SV de ácido sulfúrico 0.02 N, 2 N**

**0.02 N:** 0.6 mL de ácido sulfúrico; 0.02 g carbonato de sodio anhidro.

**2 N:** 60 mL de ácido sulfúrico; 2 g de carbonato de sodio anhidro.

En un matraz volumétrico de 1 000 mL que contiene 500 mL de agua, agregar cuidadosamente y con agitación el volumen de ácido sulfúrico correspondiente, enfriar a 25 °C y llevar a volumen con agua.

Valorar la solución como se indica a continuación: disolver los gramos correspondiente de carbonato de sodio anhidro (secar previamente a 270 °C durante 1 h); en 50 mL de agua, añadir 0.1 mL de SI de anaranjado de metilo y titular con la solución de ácido sulfúrico hasta un vire amarillo-rojizo. Repetir el paso anterior hasta que la coloración no desaparezca después de calentar a ebullición la solución durante 2 min, enfriar.

Calcular la normalidad considerando que cada mililitro de solución 2 N equivale a 105.98 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro y cada mililitro de solución 0.02 N equivale a 1.0598 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro.

**SV Hidróxido de sodio 0.05 N, 0.01 N, 250 g/L**

**0.05 N:** 2.1 g de hidróxido de sodio.

**0.01 N:** 0.42 g de hidróxido de sodio.

En un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver el peso correspondiente de hidróxido de sodio en agua libre de dióxido de carbono. Llevar a volumen con el mismo disolvente.

Valorar la solución inmediatamente antes de su uso como se indica a continuación: titular 20 mL de la solución con SV de ácido clorhídrico 0.1 N usando el indicador prescrito en el ensayo en el cual se va a utilizar la solución.

Calcular la normalidad considerando que cada mililitro de solución de ácido clorhídrico 0.05 N es equivalente a 2.0 mg de NaOH y que cada mililitro de solución de ácido clorhídrico 0.01 N es equivalente a 0.4 mg de NaOH.



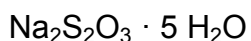
### **SV Permanganato de potasio 0.01 N**

En un matraz disolver 0.33 g de permanganato de potasio en 1 000 mL de agua y poner a ebullición la solución durante 15 min, o durante una hora en un baño de agua, tapar el matraz y dejar reposar por lo menos 2 días, filtrar a través de un filtro de porosidad fina. Si es necesario colocar una capa de lana de vidrio.

Valorar la solución como se indica a continuación: pesar 20 mg de oxalato de sodio (secar previamente a 110 °C hasta masa constante), disolver en 250 mL de agua. Agregar 0.7 mL de ácido sulfúrico, calentar a 70 °C. Titular con la solución de permanganato de potasio, adicionándola lentamente y con agitación constante, hasta observar un color rosa claro que permanezca 15 s por lo menos. La temperatura al finalizar la titulación no debe ser menor de 60 °C. Calcular la normalidad, considerando que cada mililitro de solución de 0.01 N de permanganato de potasio es equivalente a 0.67 mg de  $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$ .

**Nota:** debe almacenarse en envase de vidrio de color ámbar u otro material inerte con tapón de vidrio. Revalorar la solución periódicamente.

### **SV Tiosulfato de sodio 0.01 N**



4.482 g en 1 000 mL.

En un matraz volumétrico de 1 000 mL, disolver 2.6 g de tiosulfato de sodio y 20 mg de carbonato de sodio en 800 mL de agua recientemente hervida y fría. Llevar a volumen con el mismo disolvente.

Valorar la solución como se indica a continuación: pesar 7 mg de dicromato de potasio (previamente pulverizado y secado a 120 °C durante 4 h), disolver en 100 mL de agua en un matraz yodométrico de 500 mL. Agitar hasta disolución, quitar el tapón y agregar rápidamente 0.3 g de yoduro de potasio, 0.0666 g de bicarbonato de sodio y 0.16 mL de ácido clorhídrico. Insertar el tapón en el matraz, mezclar y dejar reposar en la oscuridad durante 10 min exactamente. Enjuagar el tapón y las paredes internas del matraz con agua. Titular el yodo liberado con la solución de tiosulfato de sodio hasta vire a color verde amarillento. Agregar 1.5 mL de SI de almidón y continuar la titulación hasta la disminución del color azul marino. Titular un blanco de reactivos y hacer las correcciones necesarias.



Calcular la normalidad, considerando que cada mililitro de SV de tiosulfato de sodio 0.01N es equivalente a 0.4903 mg de dicromato de potasio.

**Nota:** revalorar la solución frecuentemente.

**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 de hidróxido de sodio (250 g/L).





## Anexo 2 Tablas para muestreo por atributos.

TABLA I Letras clave correspondientes al tamaño de muestra.<sup>39, 40</sup>

Tamaño del lote	Niveles especiales de inspección				Niveles generales de inspección		
	S - 1	S - 2	S - 3	S - 4	I	II	III
2 a 8	A	A	A	A	A	A	B
9 a 15	A	A	A	A	A	B	C
16 a 25	A	A	B	B	B	C	D
26 a 50	A	B	B	C	C	D	E
51 a 90	B	B	C	C	C	E	F
91 a 150	B	B	C	D	D	F	G
151 a 280	B	C	D	E	E	G	H
281 a 500	B	C	D	E	F	H	J
501 a 1200	C	C	E	F	G	J	K
1201 a 3200	C	D	E	G	H	K	L
3201 a 10000	C	D	F	G	J	L	M
10001 a 35000	C	D	F	H	K	M	N
35001 a 150000	D	E	G	J	L	N	P
150001 a 500000	D	E	G	J	M	P	Q
500001 y más	D	E	H	K	N	Q	R

Tapón hule butilo 13 mm

Tapón hule butilo 20 mm

Frasco ámbar 3 y 5 mL

39. Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.

40. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.



TABLA II – A Planes de muestreo sencillo para inspección normal. 39, 40

Letra clave del tamaño de la muestra	Tamaño de la muestra	Niveles de calidad aceptable																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
		AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
Q	1250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
R	2000	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	

↓ Utilícese el primer plan de muestreo debajo de la flecha. Si el tamaño de la muestra es igual, o mayor al del lote, efectúese inspección 100%  
 ↑ Utilícese el primer plan de muestreo arriba de la flecha

Ac Número de aceptación  
 Re Número de rechazo

Tapón hule butilo 13 mm

Tapón hule butilo 20 mm  
 Frasco ámbar 3 y 5 mL

39. Secretaria de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.  
 40. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.





TABLA III – B Planes de muestreo sencillo para inspección rigurosa. <sup>39, 40</sup>

Letra clave del tamaño de la muestra	Tamaño de la muestra	Niveles de calidad aceptable																																			
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000										
		AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re									
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
Q	1250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
R	2000	0	1	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42
S	3150	1	2	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	1	2	2	3	3	4	5	6	8	9	12	13	18	19	27	28	41	42

↓ Utilícese el primer plan de muestreo debajo de la flecha. Si el tamaño de la muestra es igual, o mayor al del lote, efectúese inspección 100%

↑ Utilícese el primer plan de muestreo arriba de la flecha

Ac Número de aceptación

Re Número de rechazo

39. Secretaria de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.

40. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.



TABLA IV – C Planes de muestreo sencillo para inspección reducida. <sup>39, 40</sup>

Letra clave del tamaño de la muestra	Tamaño de la muestra	Niveles de calidad aceptable †																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
		AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31		
B	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	2 4	3 5	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	
C	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	14 17	21 24	↑
D	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	14 17	21 24	↑	↑	↑	↑	
E	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	14 17	21 24	↑	↑	↑	↑	
F	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 6	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
G	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
H	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
J	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
K	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
L	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
M	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
N	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
P	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Q	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
R	800	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

- ↓ Utilícese el primer plan de muestreo debajo de la flecha. Si el tamaño de la muestra es igual, o mayor al del lote, efectúese inspección 100%
- ↑ Utilícese el primer plan de muestreo arriba de la flecha
- Ac Número de aceptación
- Re Número de rechazo
- † Si se excede el número de aceptación, pero no se alcanza el de rechazo, se acepta el lote y se cambia a inspección normal a partir del lote siguiente

39. Secretaria de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.  
 40. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.

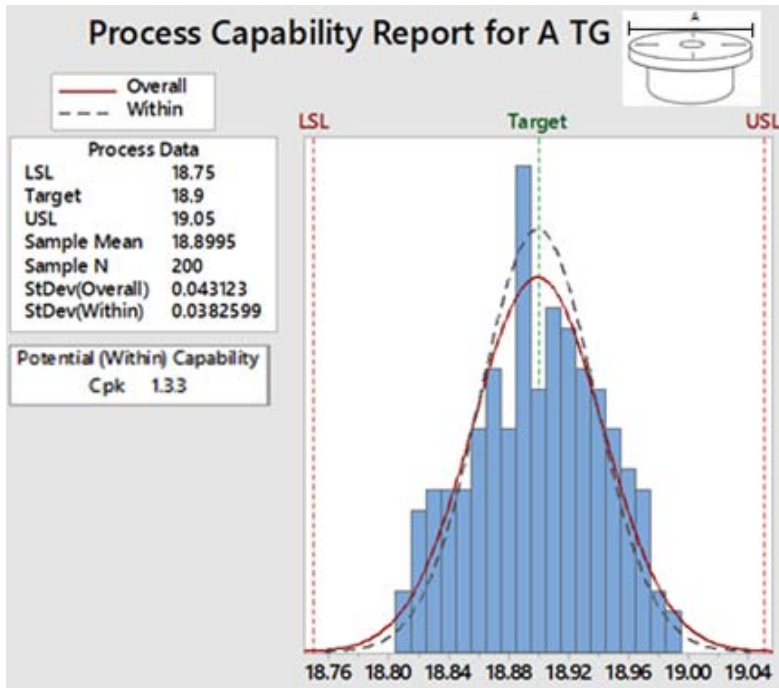




### Anexo 3 Graficos de Capacidad de Proceso y Espectrofotometria:

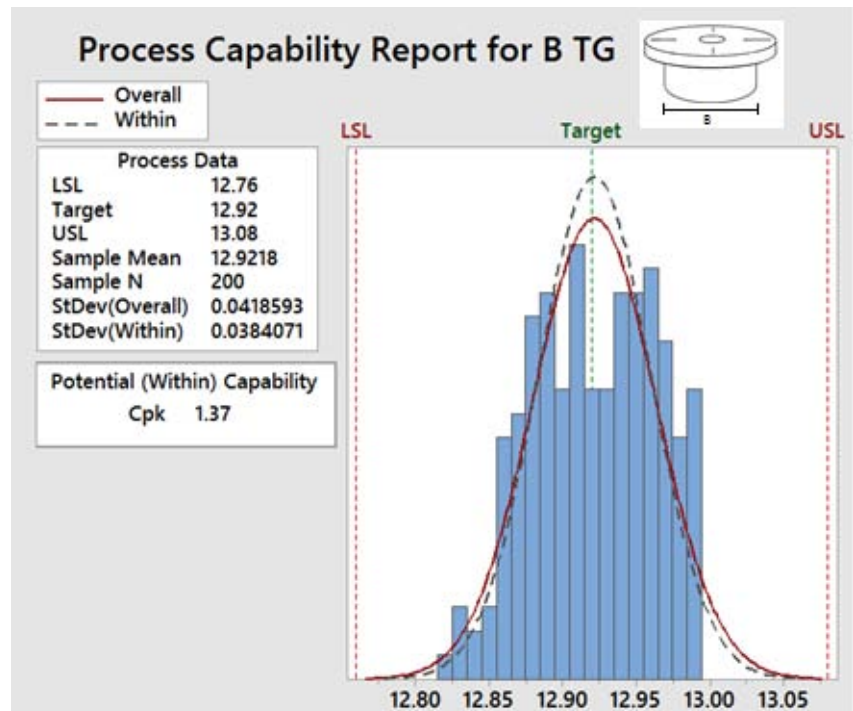
#### Transmision de luz del frasco ambar

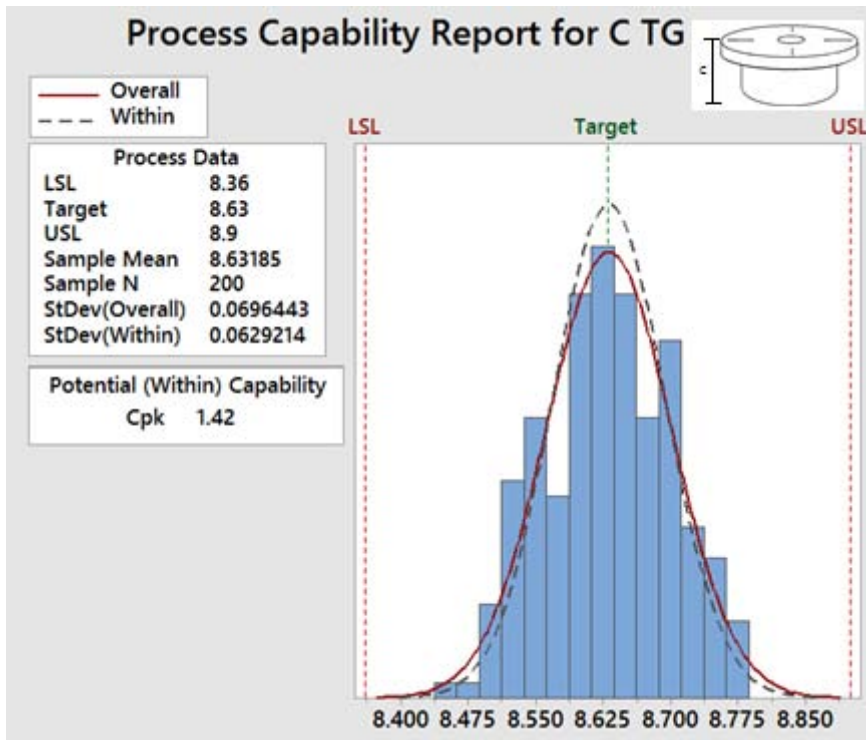
Los gráficos que se presentan a continuación son los realizados en el programa estadístico Minitab 17, los cuales sirvieron de ayuda para determinar los límites de especificación de las diferentes medidas tomadas a los tapones y los frascos que se emplean como material de empaque de las SRef-FEUM.



Capacidad de Proceso  
Medida A: Diámetro superior de tapón 20 mm

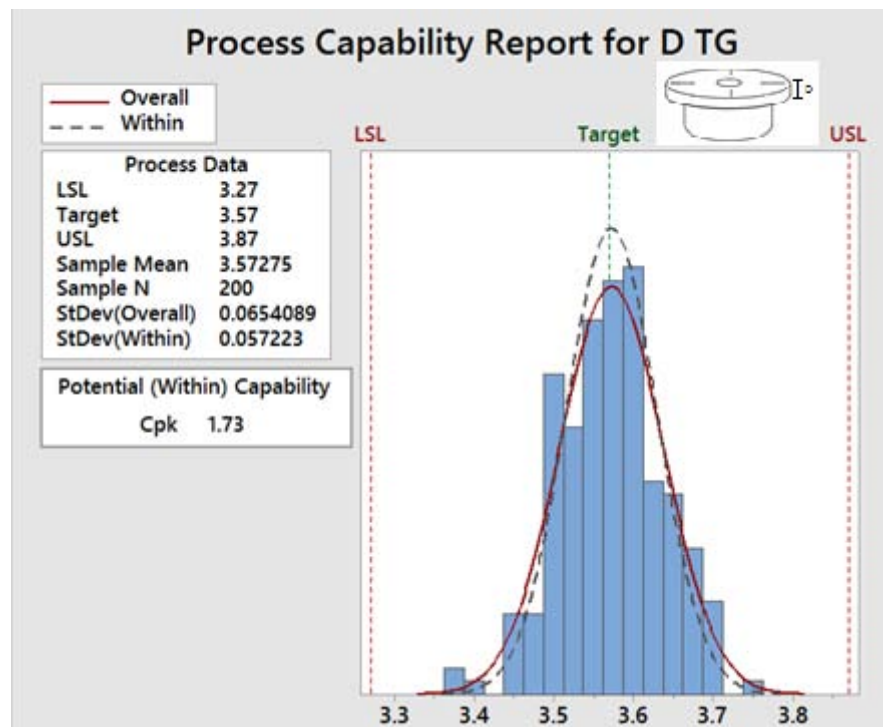
Capacidad de Proceso  
Medida B: Diámetro inferior de tapón 20 mm



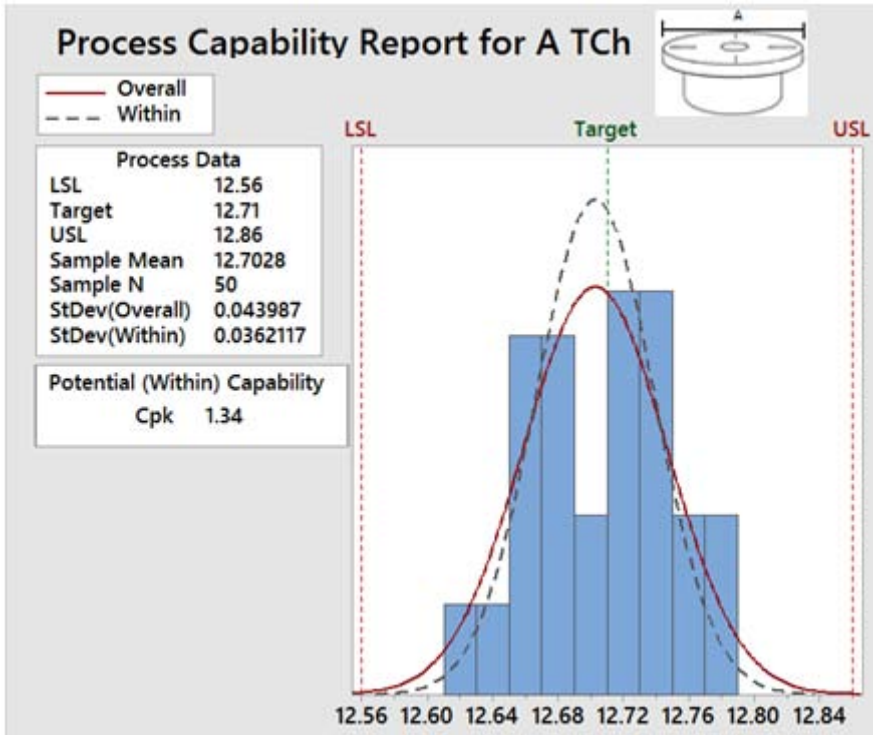


Capacidad de Proceso  
 Medida C: Altura total  
 de tapón 20 mm

Capacidad de Proceso  
 Medida D: Espesor de  
 tapón 20 mm

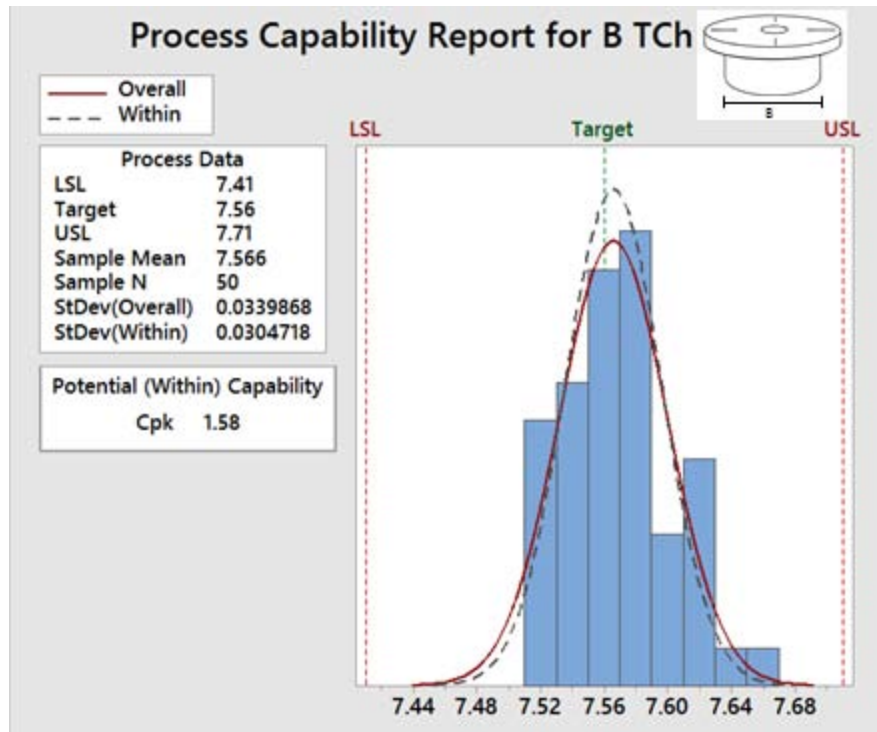


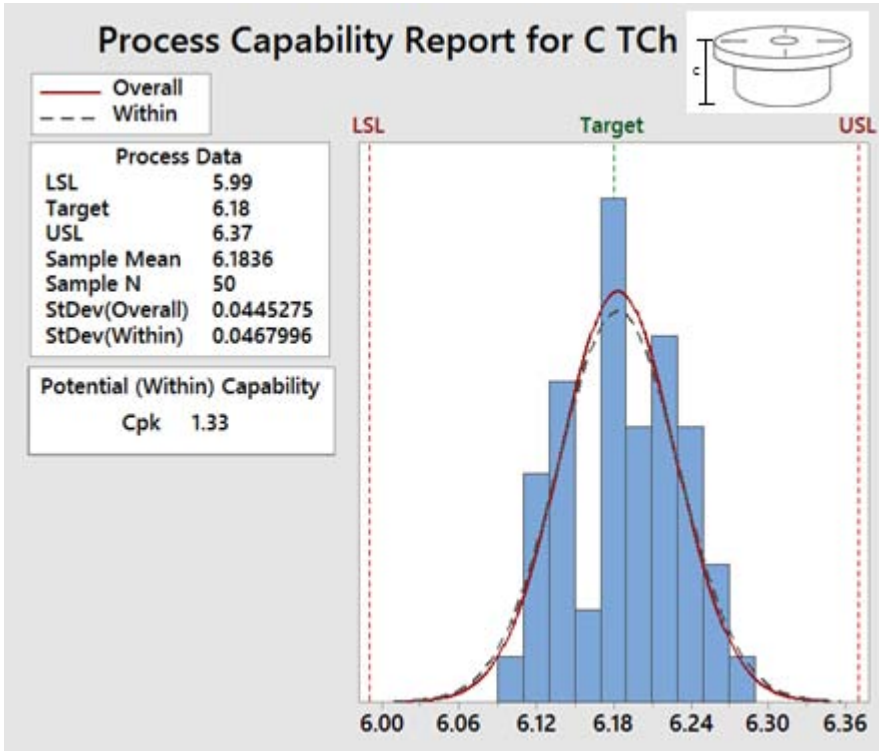




Capacidad de  
Proceso Medida A:  
Diámetro superior  
de tapón 13 mm

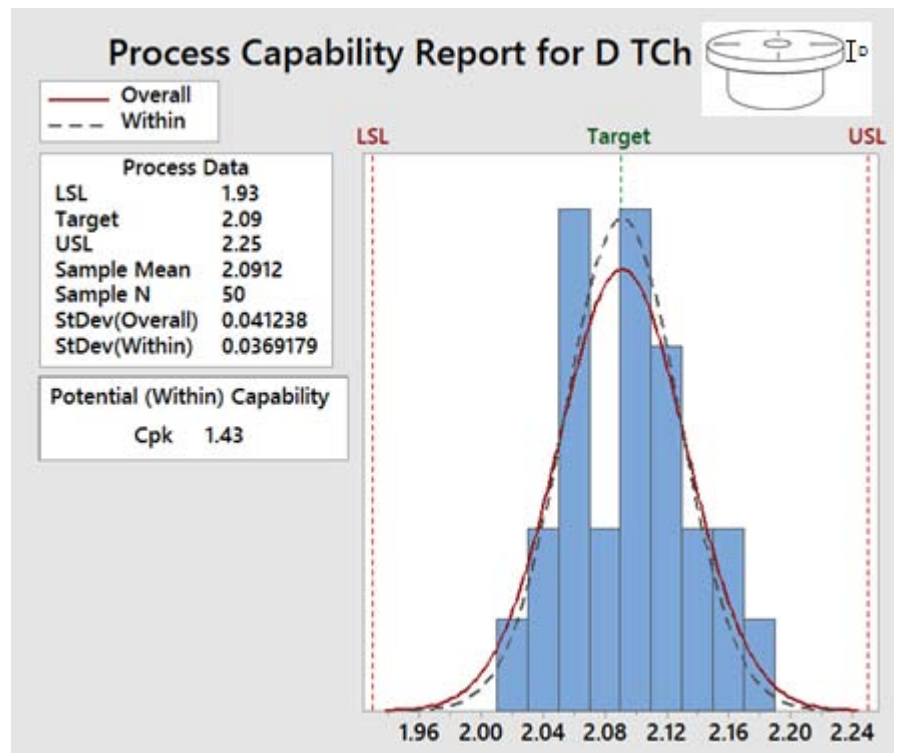
Capacidad de Proceso  
Medida B: Diámetro  
inferior de tapón 13 mm





Capacidad de Proceso  
 Medida C: Altura total  
 de tapón 13 mm

Capacidad de Proceso  
 Medida D: Espesor de  
 tapón 13 mm



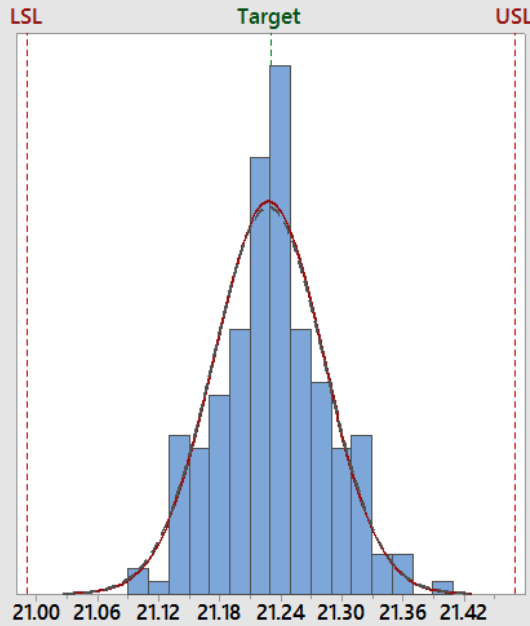


### Process Capability Report for A FG

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	20.99
Target	21.23
USL	21.47
Sample Mean	21.2285
Sample N	200
StDev(Overall)	0.0537886
StDev(Within)	0.0545462

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.46



Capacidad de Proceso  
 Medida A: Diámetro del cuerpo de frasco 5 mL

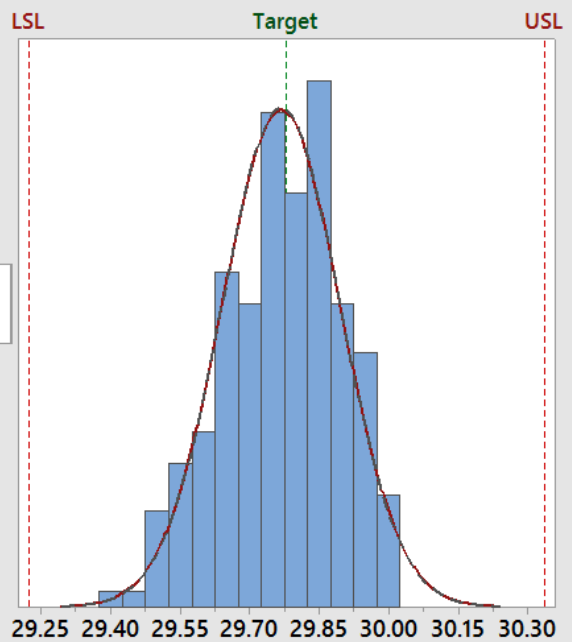
Capacidad de Proceso  
 Medida B: Altura del cuerpo de frasco 5 mL

### Process Capability Report for B FG

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	29.225
Target	29.78
USL	30.335
Sample Mean	29.7678
Sample N	200
StDev(Overall)	0.127957
StDev(Within)	0.127455

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.42



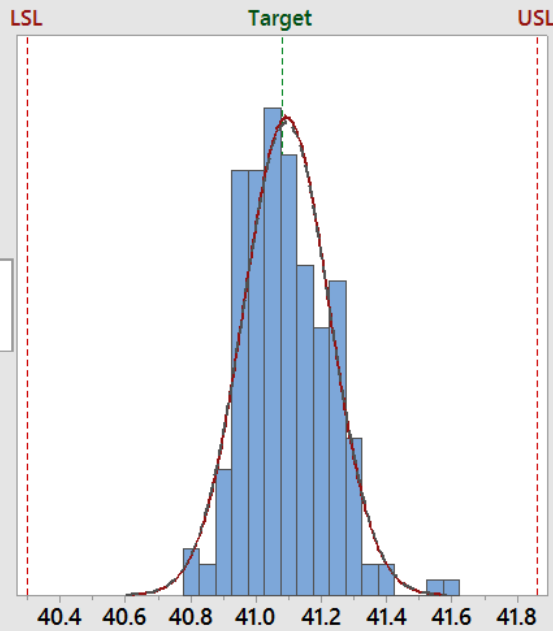


### Process Capability Report for C FG

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	40.3
Target	41.08
USL	41.86
Sample Mean	41.0932
Sample N	200
StDev(Overall)	0.131351
StDev(Within)	0.132786

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.92



Capacidad de Proceso  
 Medida C: Altura total de frasco 5 mL

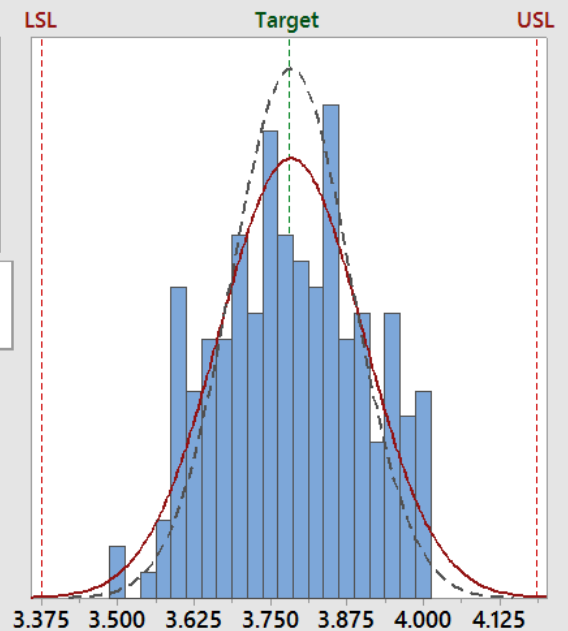
Capacidad de Proceso  
 Medida D: Altura del cuello de frasco 5 mL

### Process Capability Report for D FG

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	3.375
Target	3.78
USL	4.185
Sample Mean	3.7842
Sample N	200
StDev(Overall)	0.117719
StDev(Within)	0.0977936

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.37



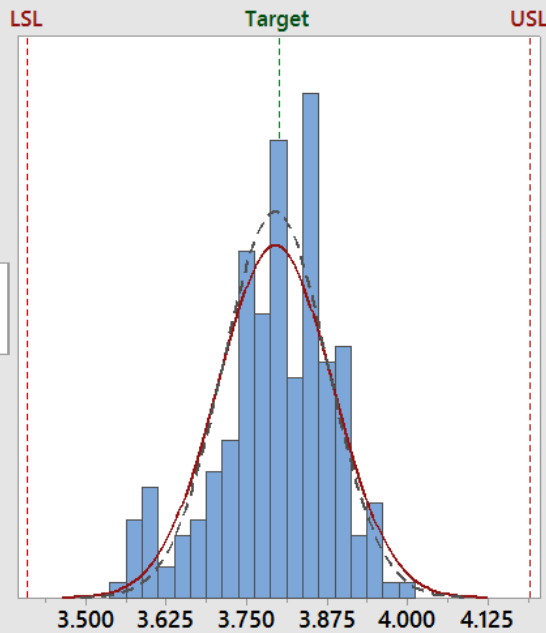


### Process Capability Report for E FG

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	3.41
Target	3.8
USL	4.19
Sample Mean	3.7948
Sample N	200
StDev(Overall)	0.089178
StDev(Within)	0.0815122

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.57



Capacidad de Proceso  
 Medida E: Grueso del labio de frasco 5 mL

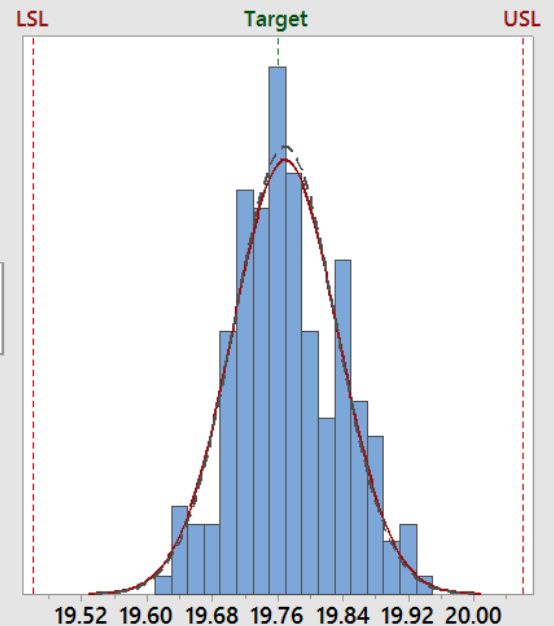
Capacidad de Proceso  
 Medida F: Diámetro exterior de la boca de frasco 5 mL

### Process Capability Report for F FG

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	19.46
Target	19.76
USL	20.06
Sample Mean	19.7693
Sample N	200
StDev(Overall)	0.0645472
StDev(Within)	0.0626238

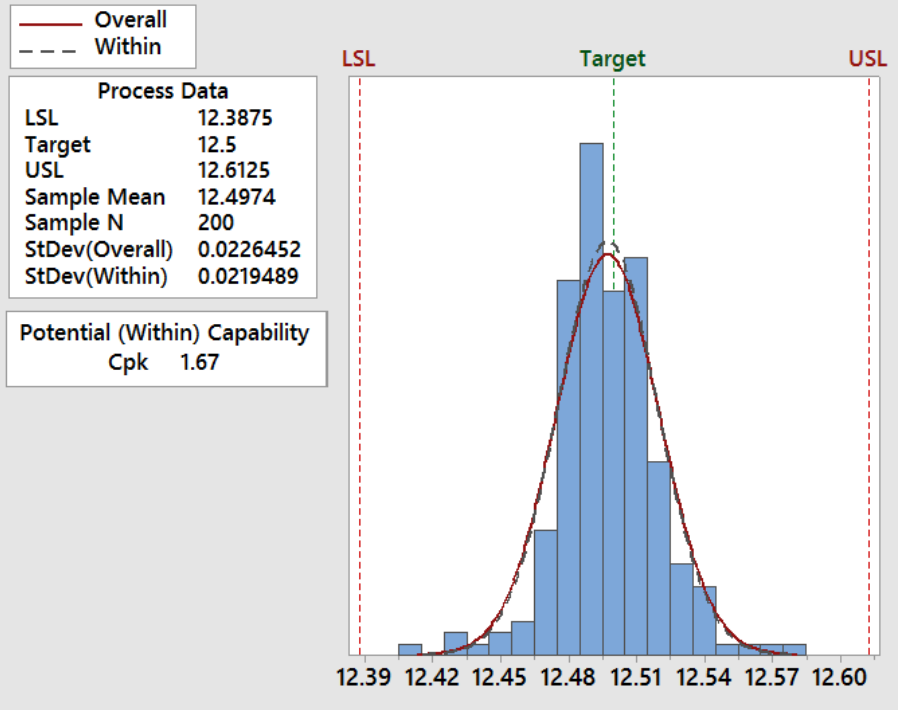
Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.55







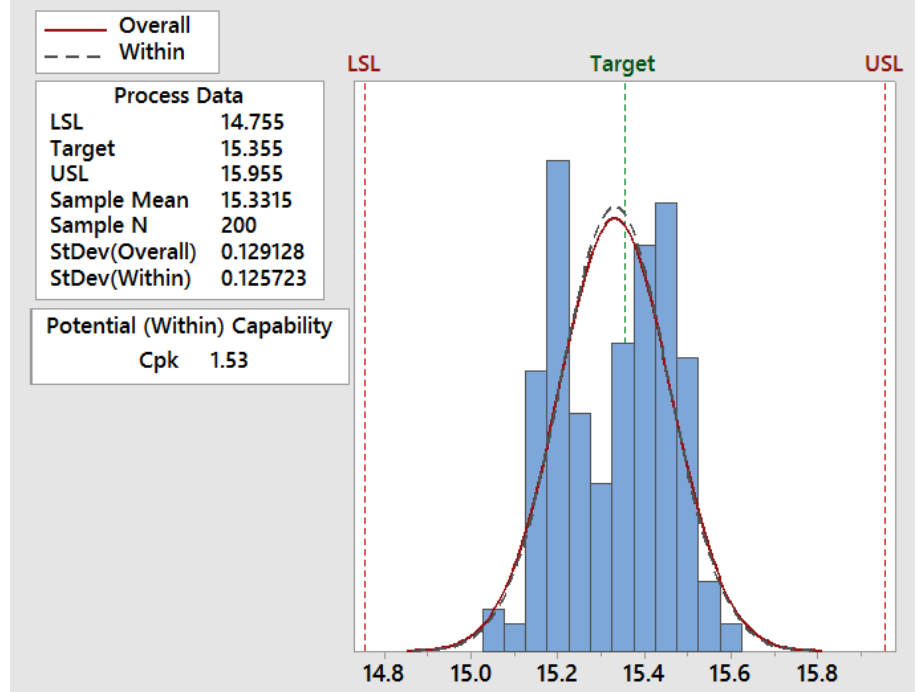
### Process Capability Report for G FG



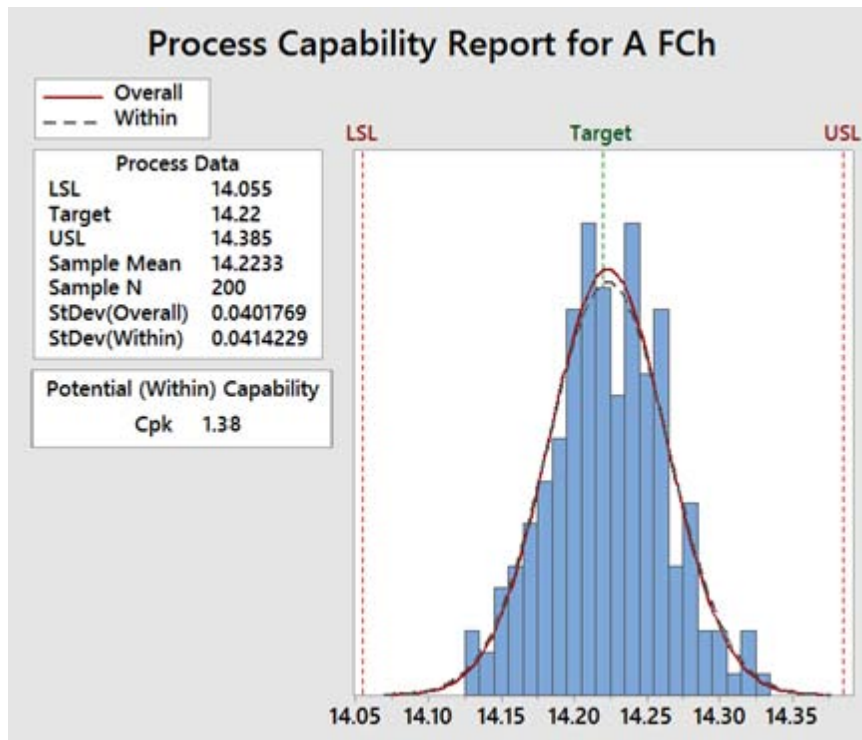
Capacidad de Proceso  
 Medida G: Diámetro interior de la boca de frasco 5 mL

Capacidad de Proceso  
 Medida H: Diámetro exterior del cuello de frasco 5 mL

### Process Capability Report for H FG

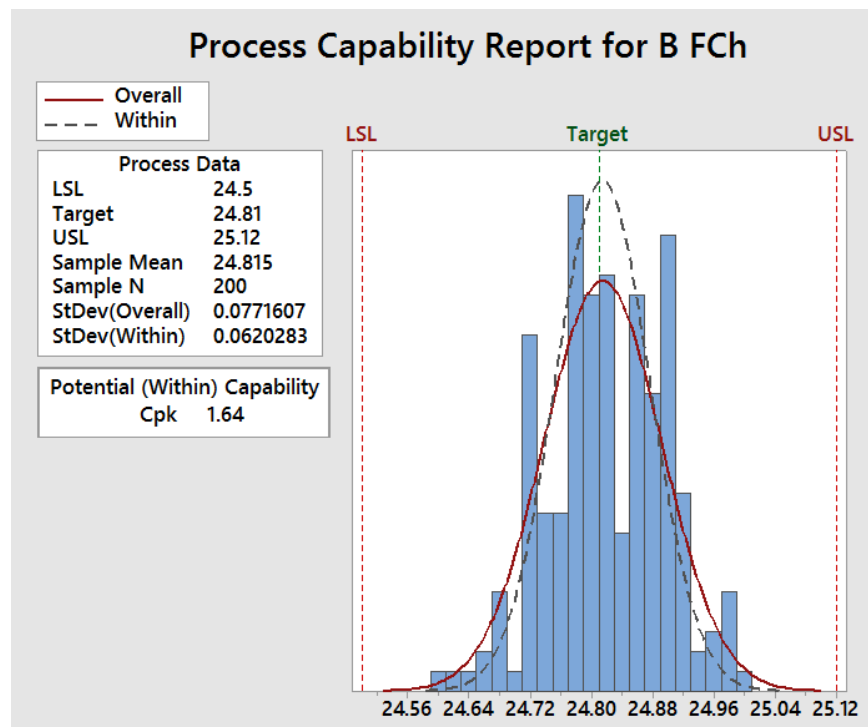






Capacidad de  
Proceso Medida A:  
Diámetro del cuerpo  
de frasco 3 mL

Capacidad de Proceso  
Medida B: Altura del  
cuerpo de frasco 3 mL



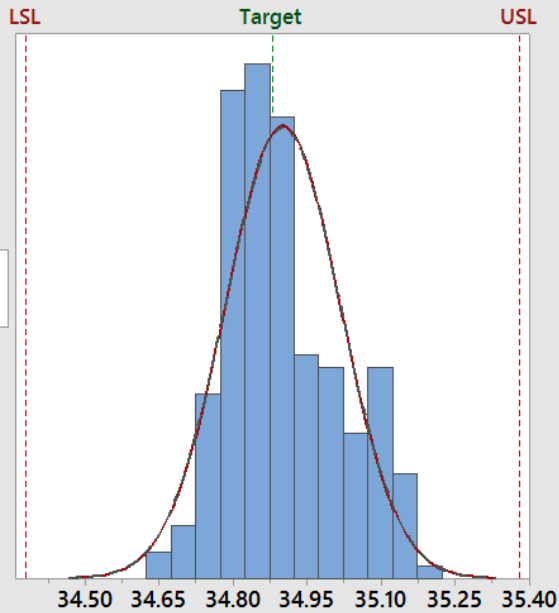


### Process Capability Report for C FCh

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	34.38
Target	34.88
USL	35.38
Sample Mean	34.902
Sample N	200
StDev(Overall)	0.116278
StDev(Within)	0.11678

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.36



Capacidad de  
 Proceso Medida C:  
 Altura total de frasco  
 3 mL

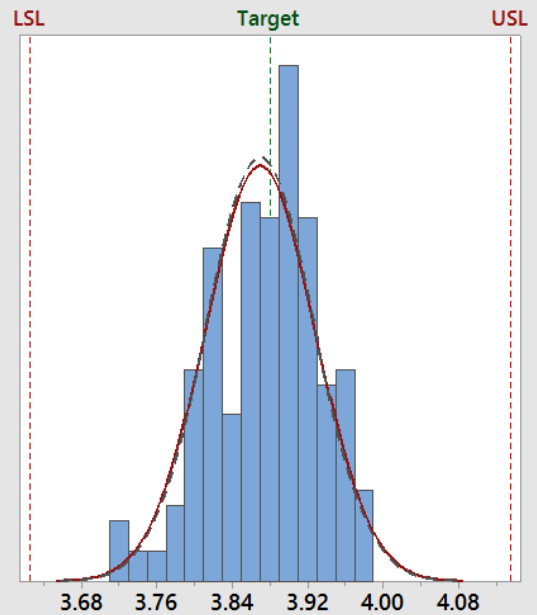
Capacidad de Proceso  
 Medida D: Altura del  
 cuello de frasco 3 mL

### Process Capability Report for D FCh

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	3.625
Target	3.88
USL	4.135
Sample Mean	3.86995
Sample N	200
StDev(Overall)	0.0582362
StDev(Within)	0.0570825

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.43



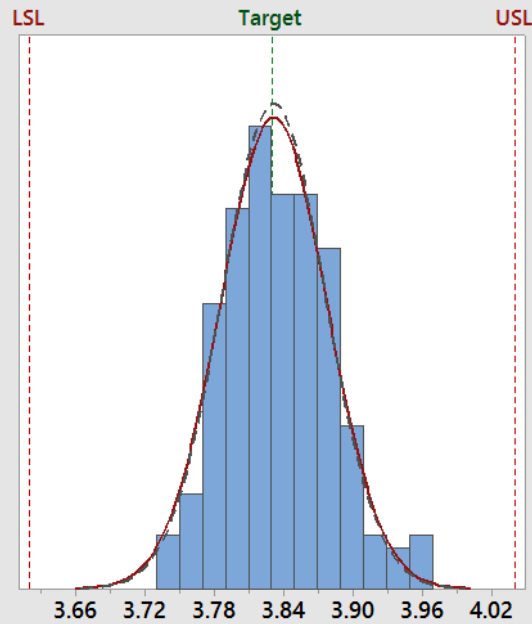


### Process Capability Report for E FCh

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	3.62
Target	3.83
USL	4.04
Sample Mean	3.83185
Sample N	200
StDev(Overall)	0.0461054
StDev(Within)	0.0447885

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.55



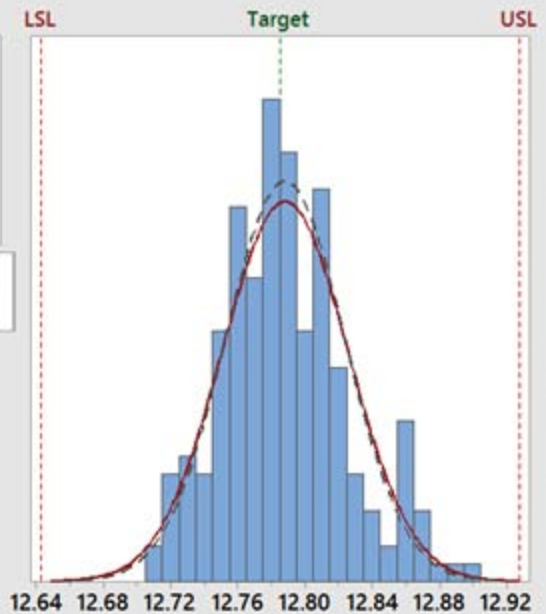
Capacidad de Proceso  
 Medida E: Grueso del labio de frasco 3 mL

### Process Capability Report for F FCh

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	12.6425
Target	12.785
USL	12.9275
Sample Mean	12.7883
Sample N	200
StDev(Overall)	0.0375297
StDev(Within)	0.0356119

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.33



Capacidad de  
 Proceso Medida F  
 Diámetro exterior de  
 la boca de frasco 3  
 mL

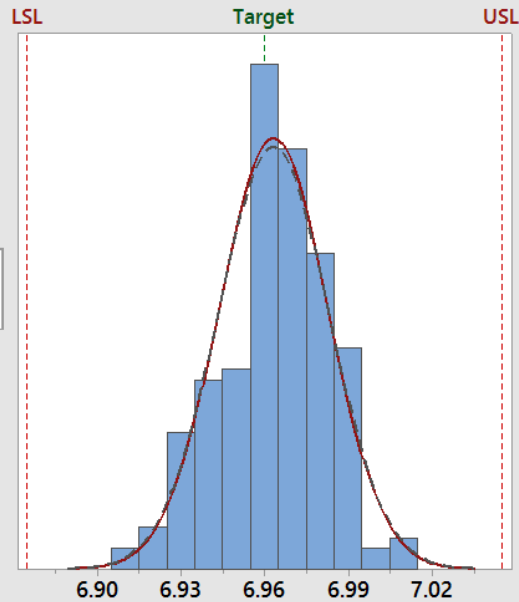


### Process Capability Report for G FCh

— Overall  
 - - - Within

Process Data	
LSL	6.875
Target	6.96
USL	7.045
Sample Mean	6.9633
Sample N	200
StDev(Overall)	0.0194938
StDev(Within)	0.0198994

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.37



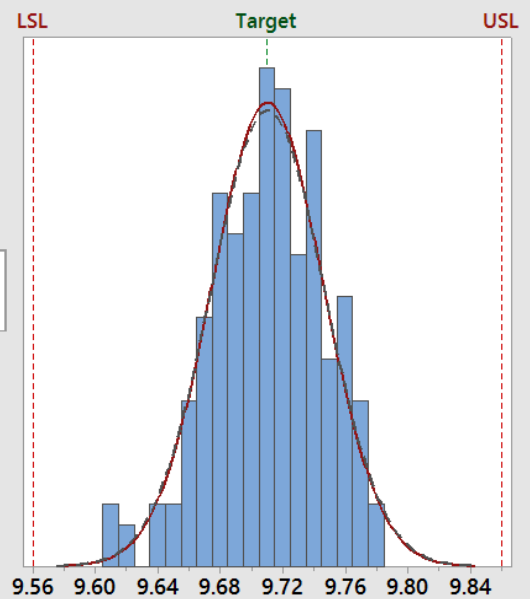
Capacidad de Proceso  
 Medida G: Diámetro interior de la boca de frasco 3 mL

### Process Capability Report for H FCh

— Overall  
 - - - Within


Process Data	
LSL	9.56
Target	9.71
USL	9.86
Sample Mean	9.71055
Sample N	200
StDev(Overall)	0.0357574
StDev(Within)	0.0363714

Potential (Within) Capability  
 Cpk 1.37



Capacidad de Proceso  
 Medida H: Diámetro exterior del cuello de frasco 3

## Anexo 4. Procedimiento Normalizado de Operación FEUM

	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>1 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  <b>Próxima revisión:</b>


### CONTENIDO.

	Página
1. Objetivo	1
2. Justificación	1
3. Alcance	2
4. Responsabilidades	2
5. Procedimiento	3

### 1. OBJETIVO

Establecer la metodología para el análisis del frasco y tapón, que se emplearán como envase de las sustancias de referencia en el Laboratorio de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Deberá realizarse cada vez que se reciba un nuevo lote de dicho material de empaque.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahí Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>2 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

## 2. JUSTIFICACIÓN

Las sustancias de referencia constituyen un marco de apoyo vital en los dictámenes de calidad de la industria farmacéutica, por ello es necesario garantizar su calidad. Además de los análisis realizados a la sustancia para comprobar sus propiedades y su pureza, se requiere garantizar que las sustancias de referencia envasadas, estarán debidamente protegidas de los factores ambientales que pudieran alterar cualquiera de sus propiedades fisicoquímicas.

Es por ello que es importante que el análisis se realice de acuerdo a este procedimiento, contribuyendo a la estabilidad de las SRef FEUM.

## 3. ALCANCE


El presente procedimiento aplica para el personal que participe en la elaboración de sustancias de referencia.

## 4. RESPONSABILIDADES

1. Es responsabilidad del Coordinador de Laboratorio supervisar el cumplimiento de este procedimiento.
2. Es responsabilidad de la persona encargada del análisis del material de empaque (frasco y tapón) apegarse al procedimiento.
3. Es responsabilidad del personal del laboratorio notificar observaciones o correcciones a este procedimiento.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	Liliana Sarahi Cruz Sánchez	QFB. Ana Aguillón Ochoa	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla
Puesto:	Tesista	Coordinadora de Laboratorio	Subdirector Ejecutivo
Firma:			



	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>3 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

## 5. PROCEDIMIENTO

*Nota: todas las soluciones requeridas en las pruebas se realizarán conforme a la Farmacopea de los Estados Unidos Undécima Edición.*

### 5.1 Material

Frasco ámbar de borosilicato 5 y 3 mL.

Tapón hule butilo 20 y 13 mm.

Vernier

Martillo de 900 g.

Mortero y mano de acero duro.

Tamices n°. 20, 40 y 50.

Imán.

Mechero bunsen.

Pesafiltro.

Matraces Erlenmeyer.

Matraces Volumétricos.

Pipetas volumétricas.

Vasos de precipitado.


Espátula.

Espectrofotómetro IR y UV

Autoclave.

Mufla.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	Liliana Sarahí Cruz Sánchez	QFB. Ana Aguillón Ochoa	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla
Puesto:	Tesisista	Coordinadora de Laboratorio	Subdirector Ejecutivo
Firma:			

	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>4 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

## 5.2 Reactivos

Acetato de plomo	SV ácido sulfúrico (0.02 N; 2 N)
Acetato de amonio	SV ácido clorhídrico (0.01 N; 0.05 N)
Ácido cítrico 20 % pH 2.0	SV hidróxido de sodio
Agua de alta pureza	SV tiosulfato de sodio (0.01N)
Cloruro de amonio	SV permanganato de potasio (0.01 N)
Hidróxido de amonio	Solución amortiguadora de acetatos pH
Nitrato de plata (0.01 N)	3.5
Nitrato de plomo	Solución de zinc 5 mg/ml
Óxido de zinc	Sulfuro de sodio nona hidratado
SI rojo de metilo	Yoduro de potasio
SI tashiro	Yoduro de mercurio
SR almidón	2-propanol
SR tioacetamida	

## 5.3 Análisis que se realiza al frasco ámbar de vidrio borosilicato.5.3.1 Análisis visual del frasco

5.3.1.1 Apoyándose de las Tabla para muestreo por atributos que se encuentran en el *Anexo 1* elegir el número de frascos correspondientes dependiendo el tamaño de lote.

5.3.1.2 Examinar los frascos visualmente de manera muy cuidadosa, anotar cualquier defecto visible de los que se ejemplifican en la Imagen uno u otros.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	Liliana Sarahi Cruz Sánchez	QFB. Ana Aguillón Ochoa	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla
Puesto:	Tesisista	Coordinadora de Laboratorio	Subdirector Ejecutivo
Firma:			

Nombre del procedimiento:

**Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)**

Sustituye a:  
**NUEVO**

Vigente a partir de:

Próxima revisión:

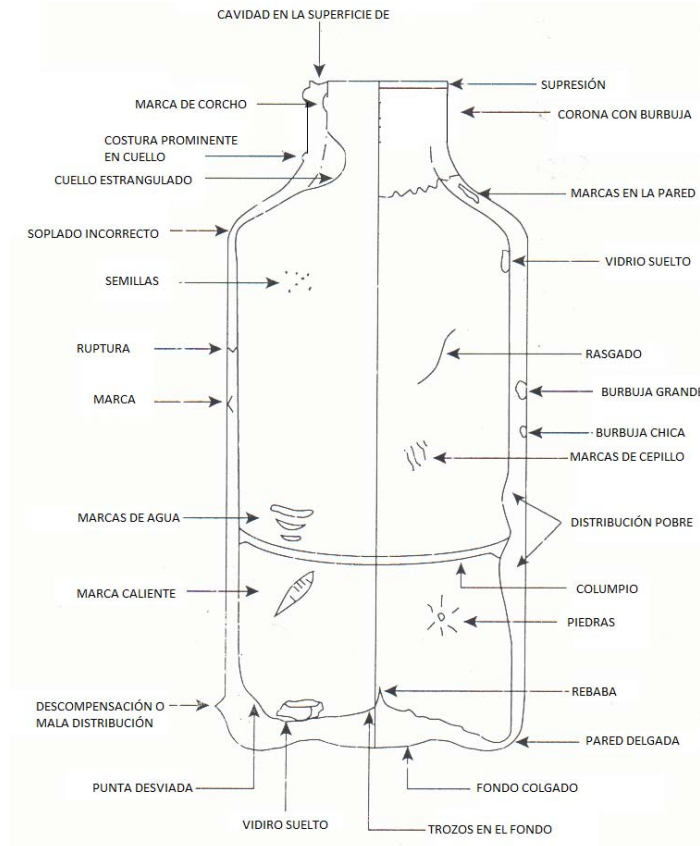



Imagen1 Defectos más comunes en el frasco.

5.3.1.3El lote es aprobado si no más de 2 frascos presentan defectos.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>6 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

### 5.3.2 Dimensiones del frasco.

5.3.2.1 Utilizando un Vernier, tomar las medidas señaladas en la imagen 2 en todos los frascos seleccionados para la prueba de Análisis visual del frasco.

5.3.2.2 Anotar los resultados y compararlos posteriormente con las dimensiones del cuadro 1 .

5.3.2.3 El lote es aprobado si no más de 2 frascos están fuera de las dimensiones especificadas.

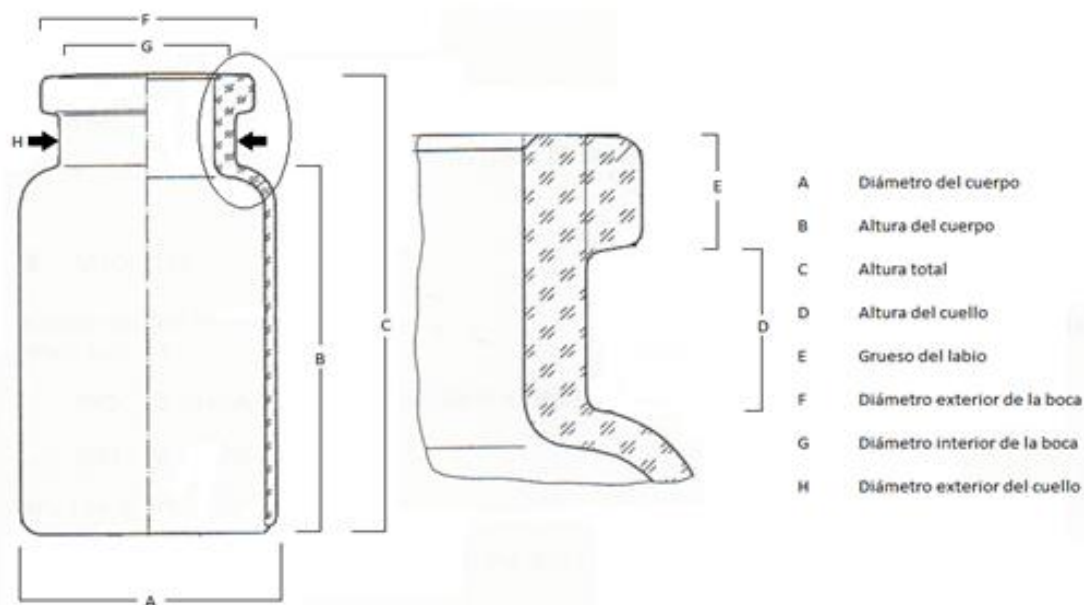



Imagen 2. Medidas del frasco

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	Liliana Sarahi Cruz Sánchez	QFB. Ana Aguillón Ochoa	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla
Puesto:	Tesisista	Coordinadora de Laboratorio	Subdirector Ejecutivo
Firma:			

	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>7 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

**Cuadro 1.** *Límites de medidas de frasco ámbar 3 y 5 mL.*

Medidas	Frasco 3 mL Intervalo (mm)	Frasco 5 mL Intervalo (mm)
A	14.05-14.38	20.99-21.47
B	24.5-25.12	29.22-30.33
C	34.43-35.33	40.3-41.86
D	3.62-4.13	3.37-4.18
E	3.62-4.04	3.41-4.19
F	12.64-12.92	19.46-20.06
G	6.88-7.03	12.38-12.61
H	9.56-9.86	14.75-15.95

### 5.3.3 Resistencia hidrolítica: prueba con vidrio molido.


5.3.3.1 Seleccionar al azar seis o más envases (pueden ser los empleados en las pruebas paadas).

5.3.3.2 Enjuagarlos cuidadosamente con Agua de alta pureza y secar aplicando corriente de aire limpio y seco.

5.3.3.3 Romper los recipientes con el martillo y reducirlos a fragmentos aproximadamente de 25 mm.

5.3.3.4 Dividir alrededor de 100 g de la muestra en tres porciones aproximadamente iguales, colocar una de ellas en el mortero, triturar golpeando tres o cuatro veces con el martillo y posteriormente con la mano del mortero.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	Liliana Sarahi Cruz Sánchez	QFB. Ana Aguillón Ochoa	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla
Puesto:	Tesista	Coordinadora de Laboratorio	Subdirector Ejecutivo
Firma:			

	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>8 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

5.3.3.5 Vaciar el contenido del mortero sobre el tamiz n.º 20 colocando en la batería con los números 40 y 50, agitar para lograr una buena separación.

5.3.3.6 Repetir la operación 5.3.3.5 con las dos porciones remanentes las fracciones retenidas en las mallas números 20 y 40 se vacían nuevamente en el mortero.

5.3.3.7 Vaciar la charola receptora y sacudir la batería de mallas por medios mecánicos durante 5 min o manualmente por un tiempo equivalente.

5.3.3.8 La porción retenida en el tamiz n.º 50, de más de 10 g, conservarla en un desecador hasta que se utilice para las pruebas.

5.3.3.9 Extender la muestra en un papel glassine y pasar el imán para eliminar las partículas de fierro que puedan haberse introducido durante el proceso de trituración.

5.3.3.10 En un matraz Erlenmeyer de 250 mL de paredes gruesas, se deposita la porción de vidrio pulverizado.

5.3.3.11 Se lava seis veces con 30 mL de acetona en cada ocasión, agitando cada vez durante 30s; decantar con cuidado la acetona.

5.3.3.12 Después de los lavados, en la muestra no aparecen partículas aglomeradas ni en la superficie de los granos se observan partículas finas adheridas.


5.3.3.13 Secar el matraz y su contenido a 140 °C durante 20 min; transferir la muestra a un pesafiltro y enfriar en un desecador y analizar dentro de las 48 h siguientes.

5.3.3.14 En un matraz Erlenmeyer de 250 mL previamente digerido con Agua de alta pureza, en un baño de agua a 90°C durante 24 h o en autoclave a 121°C durante 1 h, depositar 10 g de la muestra preparada, exactamente pesada.

5.3.3.15 Agregar 50 mL de Agua de alta pureza; agregar esta misma cantidad a otro matraz, preparado de la misma manera, que sirve como prueba en blanco.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			



	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>9 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

5.3.3.16 Tapar los matraces con vasos de precipitados de borosilicato invertidos, previamente tratados como ya se indicó para los matraces y de tamaño tal que sus fondos estén apoyados perfectamente sobre la boca de los matraces.

5.3.3.17 Acomodar en la autoclave, cerrar y calentar hasta que el vapor salga vigorosamente por la válvula abierta.

5.3.3.18 Continuar calentando durante 10 min. Cerrar la válvula ajustar la temperatura para que se eleve 1 °C/min, hasta 121 °C (se emplean de 19 a 23 min para obtenerla).

5.3.3.19 Mantener esta temperatura  $\pm 2.0$  °C durante 30 min, a partir del momento en que se alcance.

5.3.3.20 Reducir el calor de modo que la autoclave se enfríe a una velocidad de 0.5 °C/min y la presión se normalice en un lapso de 38 a 46 min, ventilando si es necesario para evitar la formación de vacío.

5.3.3.21 Enseguida enfriar los matraces bajo agua corriente. Decantar en agua de cada matraz dentro de un recipiente limpio.


5.3.3.22 Lavar el polvo de vidrio con cuatro porciones de 15 mL cada una de Agua de alta pureza; agregar los lavados decantados a la porción principal en el matraz correspondiente.

5.3.3.23 A la prueba en blanco se adicionan también 60 mL de Agua de alta pureza.

5.3.3.24 Agregar cinco gotas de SI de rojo de metilo y titular inmediatamente cada matraz con solución de ácido sulfúrico 0.02 N, usando una microbureta.

5.3.3.25 Corregir el volumen de solución de ácido sulfúrico 0.02 N empleando para neutralizar el extracto correspondiente a 10 g de la muestra de vidrio, con el volumen empleado para la prueba en blanco.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>10 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

5.3.3.26 El volumen corregido no es mayor del indicado en el cuadro 2 según el tipo de vidrio.

Cuadro 2 Vidrio tipo	Tamaño del envase (mL)	Límite máximo de solución de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.02 N
I	Todos	1.0
II	Todos	8.5
III	Todos	8.5
NP	Todos	15

#### 5.3.4 Ataque con agua a 121°C

5.3.4.1 Enjuagar tres o más recipientes con Agua de alta pureza.

5.3.4.2 Llenar los envases al 90% de su capacidad de derrame con el mismo tipo de agua.

5.3.4.3 Continuar de la misma manera desde el punto 5.3.3.16 hasta el punto 5.3.3.20, excepto que el tiempo de calentamiento de la autoclave debe ser de 60 min.


5.3.4.4 Vaciar el contenido de uno o más envases en una probeta graduada, hasta obtener 100 mL.

5.3.4.5 Colocar los 100 mL en un matraz Erlenmeyer, añadir 5 gotas de SI de rojo de metilo y titular todavía caliente con ácido sulfúrico 0.02 N.

5.3.4.6 La titulación se debe terminar en menos de 60 min, contando desde el momento de apertura de la autoclave.

5.3.4.7 Corregir el volumen de ácido sulfúrico 0.02 N necesario para los envases, con la titulación del blanco, que consiste de 100 mL de Agua de alta pureza a la misma temperatura y con la misma cantidad de indicador.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	Liliana Sarahi Cruz Sánchez	QFB. Ana Aguillón Ochoa	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla
Puesto:	Tesisista	Coordinadora de Laboratorio	Subdirector Ejecutivo
Firma:			

	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>11 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

5.3.4.8 El volumen límite de ácido sulfúrico 0.02 N para tipo de vidrio I no es más de 0.7 mL cuando son envases de 100 mL o menores.

### 5.3.5 Transmisión de luz.

5.3.5.1 El recipiente se rompe o se corta con una sierra circular provista de un disco abrasivo húmedo de carborundum o de diamante.

5.3.5.2 Después de cortar, se lava y se seca cada muestra, evitando rayar la superficie.

5.3.5.3 Si la muestra es tan pequeña que no cubre la abertura del porta celdilla, se tapa la parte que falta con papel opaco o con cinta adhesiva, siempre y cuando la longitud de la muestra sea mayor que la de la abertura del espectrofotómetro.

5.3.5.4 Justamente antes de colocar la muestra, limpiar con papel especial para lentes, y se monta con ayuda de alguna cera u otros medios adecuados, cuidando de no dejar marcas ni huellas digitales sobre las superficies a través de las cuales pasará la luz.


5.3.5.5 Colocar las muestras en el espectrofotómetro con su eje cilíndrico paralelo al plano de la abertura y centrado con respecto a la misma.

5.3.5.6 Cuando la colocación es correcta, el rayo de luz es perpendicular a la superficie de la muestra y las pérdidas por reflexión son mínimas.

5.3.5.7 La transmitancia de la muestra se mide en las regiones adecuadas del espectro, tomando el aire como referencia.

5.3.5.8 Cuando se dispone de un aparato con registrador, se hace en forma continua, o bien con un espectrofotómetro manual, a intervalos de 20 nm, en la región entre 290 y 450 nm.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>12 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:


5.3.5.9 El promedio de las lecturas de luz transmitida observadas, no es mayor del indicado en el cuadro 3

Cuadro 3

**Máximo por ciento de luz transmitida  
entre 290 y 450 nm**

Tamaño nominal (mL)	Recipientes para sellado a la flama	Recipiente para cierre con tapa o tapón
Hasta 1.0	50	25
Mayor a 1.0 hasta 2.0	45	20
<b>Mayor 2.0 hasta 5.0</b>	40	15
<b>Mayor a 5.0 hasta 10</b>	35	13
Mayor a 10 hasta 20	30	12
Mayor a 20	25	10

Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre: <b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto: <b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:		

	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>13 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

**5.4 Análisis que se realizarán al tapón gris de hule butilo. 5.4.1 Dimensiones del tapón.**

5.4.1.1 Apoyándose de las Tablas para muestreo por atributos elegir el número de tapones correspondientes dependiendo el tamaño de lote.

5.4.1.2 Utilizar un Vernier calibrado y tomar las medidas señaladas en la Imagen 4

5.4.1.3 Anotar las medidas y compararlas posteriormente con las dimensiones del cuadro 4.

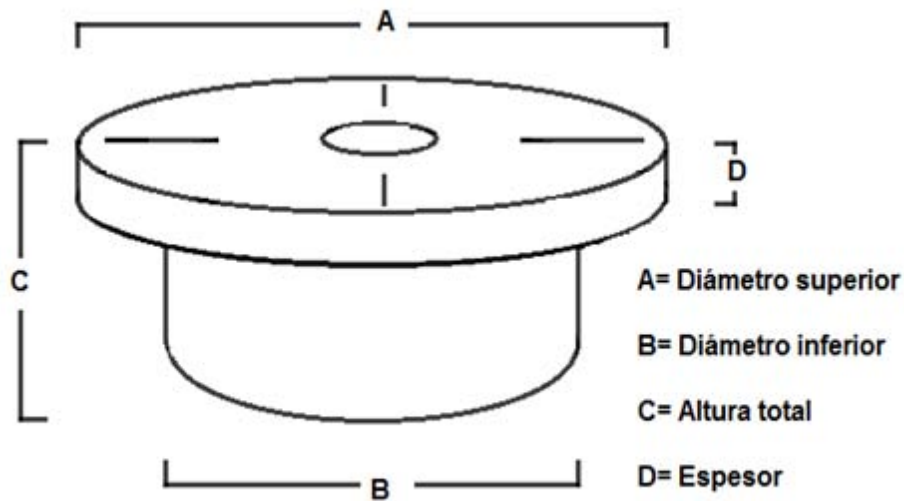



Imagen 4 Medidas del Tapón

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>14 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

Cuadro 4	Tapón 13 mm	Tapón 20 mm
Dimensiones	(mm)	(mm)
A	12.56-12.86	18.76-19.03
B	7.41-7.71	12.76-13.08
C	5.99-6.37	8.36-8.9
D	1.93-2.25	3.27-3.87

5.4.1.4 El lote es aprobado si no más de 2 tapones están fuera de las dimensiones especificadas en el cuadro 4.

#### 5.4.2 Turbiedad.


5.4.2.1 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 cm<sup>2</sup> de superficie (S1) y usar como blanco el otro matraz sin incluir tapones (S2).

5.4.2.2 Agregar a ambos matraces 300 mL de Agua para uso analítico y cubrir con un vaso de precipitados invertido.

5.4.2.3 Calentar en autoclave a  $121 \pm 0.5$  °C durante 30 min (el autoclave está equipada con un termómetro, un medidor de presión y un anaquel apropiado para acomodar los matraces de prueba arriba del nivel del agua).

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	Liliana Sarahi Cruz Sánchez	QFB. Ana Aguillón Ochoa	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla
Puesto:	Tesisista	Coordinadora de Laboratorio	Subdirector Ejecutivo
Firma:			



	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>15 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

5.4.2.4 Ajustar la autoclave hasta que alcance la temperatura indicada dentro de un lapso de 2 a 5 min.

5.4.2.5 Decantar usando un tamiz de acero inoxidable, reteniendo en este los tapones (en el recipiente).

5.4.2.6 Enjuagar con 100 mL de Agua para uso analítico, girar suavemente el recipiente (provocando un remolino) y decantar los lavados; repetir la operación con una segunda porción de Agua para uso analítico.

5.4.2.7 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, agregarle 200 mL de Agua para uso analítico.

5.4.2.8 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.


5.4.2.9 Enfriar la autoclave rápidamente, secar los matraces y dejar que el líquido dentro de los recipientes alcance la temperatura ambiente. (Guardar ambas soluciones ya que servirán para realizar varias pruebas)

5.4.2.10 Tomar 5.0 mL de la solución contenida en el matraz con tapones, una vez filtrada y enfriada a temperatura ambiente.

5.4.2.11 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 Agua para uso analítico tratada con 0.5 mL de solución de nitrato de plata 0.01 N.

5.4.2.12 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.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>16 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

#### 5.4.3 Sustancias reductoras.

5.4.3.1 Agitar el recipiente que contiene la solución con tapones, obtenida en la prueba de Turbiedad, y transferir 10 mL de esta solución y 10 mL de la solución en blanco a dos diferentes matraces Erlenmeyer para valoración

5.4.3.2 Agregar 1.0 mL de SV de ácido sulfúrico 2 N, 10 mL de SV de permanganato de potasio 0.01 N

5.4.3.3 Mantener los matraces reaccionando durante 15 min a temperatura ambiente y agitando ocasionalmente.

5.4.3.4 Después de transcurrido el 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

5.4.3.5 Añadir cinco gotas de SR de almidón como indicador y valorar nuevamente hasta que la solución sea incolora.

5.4.3.6 Calcular la cantidad de SV de permanganato de potasio 0.01 N necesaria para el líquido de prueba y para el blanco.


5.4.3.7 La diferencia entre ambos no es mayor de 1.5 mL

#### 5.4.4 Metales pesados.

5.4.4.1 Tomar dos tubos de ensayo de 20 mL y colocar en uno de ellos 10 mL del líquido del recipiente que contiene los tapones y que fue obtenida en la prueba de Turbiedad

5.4.4.2 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.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <p style="text-align: center;"><b>LABORATORIO</b></p>	Clave . Versión	Página <p style="text-align: center;"><b>17 de 28</b></p>
Nombre del procedimiento:  <p style="text-align: center;"><b>Análisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b></p>		Sustituye a:  <p style="text-align: center;"><b>NUEVO</b></p>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

5.4.4.3 Añadir a ambos tubos 2.0 mL de solución amortiguadora de acetatos pH 3.5.

5.4.4.4 Verter la mezcla 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.

5.4.4.5 Después de 2 min, la solución de prueba no debe presentar un color más oscuro que el de la solución de comparación.

#### 5.4.5 Acidez o alcalinidad.

5.4.5.1 Prepara los matraces para realizar la valoración de la manera siguiente

5.4.5.2 Lavar por un método seguro para eliminar cualquier impureza, enjuagar varias veces con Agua para uso analítico fría que previamente se ha ajustado con solución de ácido clorhídrico 0.05 N

5.4.5.3 Añadir unas gotas de SI de Tashiro, hasta que el color haya cambiado a un color gris sucio.

5.4.5.4 Colocar en uno de los matraces 20 mL del líquido de prueba, obtenido en la prueba de turbiedad

5.4.5.5 Agregar cinco gotas de SI de Tashiro y valorar con SV de ácido clorhídrico 0.05 N hasta cambio a color gris sucio.

5.4.5.6 El consumo no debe ser mayor a 1.0 mL.


5.4.5.7 Colocar en otro matraz 20 mL de Agua para uso analítico

5.4.5.8 Agregar cinco gotas de SI de Tashiro

5.4.5.9 Titular con SV de hidróxido de sodio 0.05 N o SV de ácido clorhídrico 0.05 N hasta cambio a color gris sucio.

5.4.5.10 El consumo no debe ser mayor a una gota.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>18 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

#### 5.4.6 pH

5.4.6.1 Emplear un instrumento potenciométrico, con capacidad para reproducir valores de pH de 0.05 unidades usando un electrodo indicador al ion hidrógeno como electrodo de vidrio y un electrodo de referencia apropiado, tal como el de calomel o el de cloruro de plata-plata.

5.4.6.2 Calibrar el instrumento de manera adecuada con las soluciones de pH que indique el instrumento.

5.4.6.3 En un vaso de precipitados, adicionar un volumen suficiente de la solución obtenida en la prueba de Turbiedad para cubrir el electrodo indicador y realizar la medición.

#### 5.4.7 Sulfuros


5.4.7.1 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 cm<sup>2</sup> de superficie.

5.4.7.2 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.

5.4.7.3 Calentar el matraz a  $121 \pm 2$  °C durante 30 min en autoclave.

5.4.7.4 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 Na<sub>2</sub>S • 9 H<sub>2</sub>O, igual a 0.05 mg/50 mL de Na<sub>2</sub>S.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>19 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

#### 5.4.8 Sustancias fácilmente oxidables.

5.4.8.1 Lavar con ayuda de un cepillo y Agua para uso analítico, un número de tapones para tomar 10 g de muestra.

5.4.8.2 Colocarlos en un matraz Erlenmeyer de 500 mL con tapón, previamente enjuagado con Agua para uso analítico recientemente hervida.

5.4.8.3 Tapar el matraz y calentar en la autoclave a 121°C durante 20 min

5.4.8.4 Dejar enfriar hasta que el líquido alcance la temperatura ambiente.

5.4.8.5 De la solución obtenida, transferir 20 mL a un matraz Erlenmeyer con tapón

5.4.8.6 Agregar 20 mL de SV de permanganato de potasio 0.01 N, dejar en reposo durante 15 min.

5.4.8.7 Transcurrido el 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

5.4.8.8 Agregar SI de almidón y titular con SV de tiosulfato de sodio 0.01 N.

5.4.8.9 Correr un blanco usando Agua para uso analítico recientemente hervida.


5.4.8.10 La diferencia entre 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 a 1.5 mL.

#### 5.4.9 Espectrofotometría infrarroja del pirolizado.

5.4.9.1 Colocar de 1.0 a 2.0 g de muestra dentro de un tubo de ensayo de 16 mm x 150 mm.

5.4.9.2 Mantener en posición horizontal y calentar moderadamente sobre una flama baja de mechero Bunsen.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	Liliana Sarahi Cruz Sánchez	QFB. Ana Aguillón Ochoa	QFB. Ubaldo Juárez Sevilla
Puesto:	Tesisista	Coordinadora de Laboratorio	Subdirector Ejecutivo
Firma:			

	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>20 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

5.4.9.3 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 ejemplo yoduro de potasio IR)

5.4.9.4 Correr el espectrograma.

5.4.9.5 El espectrograma de la muestra es igual al espectrograma de la formulación de referencia.

#### 5.4.10 Cenizas.

5.4.10.1 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.

5.4.10.2 Colocar sobre una flama de mechero Bunsen hasta que deje de salir humos o hasta que la ignición vigorosa se haya acabado.

5.4.10.3 Después colocar el crisol dentro de una mufla a una temperatura de  $550 \pm 50$  °C de 4 a 8 h hasta que ya no haya materia orgánica remanente.

5.4.10.4 Cuando el incinerado sea completo, retirar de la mufla el crisol y enfriar en un desecador.


5.4.10.5 Pesar y calcular el porcentaje de cenizas por la formula siguiente:

$100(\text{peso de ceniza}/\text{peso de muestra})$

5.4.10.6 El porcentaje de cenizas debe estar dentro de los valores especificados para la formulación de elastómero.

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			



	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>21 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

#### 5.4.11 Zinc soluble.

5.4.11.1 Determinar por espectrofotometría de absorción atómica, a una longitud de onda de 214 nm utilizando una lámpara de zinc y flama de aire- acetileno.

5.4.11.2 A 10 mL de la solución preparada en la prueba de turbiedad añadir 5 mL de SV de ácido clorhídrico 0.1 mol/L y diluir a 100 mL con Agua para uso analítico.

5.4.11.3 Usar como referencia solución diluida 1.0 mL de preparación de referencia de zinc (5 mg Zn/mL) a 1000 mL con Agua para uso analítico.

5.4.11.4 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 Agua para uso analítico.

5.4.11.5 La solución preparada en la prueba de turbiedad, no debe contener más de 5 µg de zinc por mililitro.


#### 5.4.12 Amonio.

5.4.12.1 A 5 mL de la solución preparada en turbiedad, 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

5.4.12.2 Añadir 0.3 mL de Tetrayodomercurato de potasio alcalino. Dejar reaccionar las soluciones durante 30 s.

5.4.12.3 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)

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

	Área: <b>LABORATORIO</b>	Clave . Versión	Página <b>22 de 28</b>
Nombre del procedimiento:  <b>Analisis del material de empaque de las sustancias de referencia de la FEUM (frasco y tapón)</b>		Sustituye a:  <b>NUEVO</b>	Vigente a partir de:  Próxima revisión:

#### 5.4.13 Residuo a la evaporación.

5.4.13.1 Evaporar 50 mL de la solución preparada en Turbiedad hasta sequedad, en un baño de agua

5.4.13.2 Secar a 105 °C. El residuo no pesa más de 2.0 mg para tapones tipo I y/o más de 4.0 g para tapones tipo II.

#### Referencias.

1. Secretaria de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
2. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.
3. International Organization for Standardization. ISO 2859-1974 Sampling procedures and tables for inspection by attributes, part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. 1999

	Elaboró	Revisó	Autorizó
Nombre:	<b>Liliana Sarahi Cruz Sánchez</b>	<b>QFB. Ana Aguillón Ochoa</b>	<b>QFB. Ubaldo Juárez Sevilla</b>
Puesto:	<b>Tesista</b>	<b>Coordinadora de Laboratorio</b>	<b>Subdirector Ejecutivo</b>
Firma:			

TABLA I Letras clave correspondientes al tamaño de muestra.

Tamaño de Lote		Niveles de Inspección Especial				Niveles de Inspección General		
		S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 a	8	A	A	A	A	A	A	B
9 a	15	A	A	A	A	A	B	C
16 a	25	A	A	B	B	B	C	D
26 a	50	A	B	B	C	C	D	E
51 a	90	B	B	C	C	C	E	F
91 a	150	B	B	C	D	D	F	G
151 a	280	B	C	D	E	E	G	H
281 a	500	B	C	D	E	F	H	J
501 a	1200	C	C	E	F	G	J	K
1 201 a	3200	C	D	E	G	H	K	L
3 201 a	10000	C	D	F	G	J	L	M
10 001 a	35000	C	D	F	H	K	M	N
35 001 a	150000	D	E	G	J	L	N	P
150 061 a	500000	D	E	G	J	M	P	Q
500 001 y más		D	E	H	K	N	Q	R

TABLA II – A Planes de muestreo sencillo para inspección normal

Letra clave del tamaño de la muestra	Tamaño de la muestra	Niveles de calidad aceptable																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
		AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45		
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	↑		
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	↑	↑		
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	44 45	↑	↑		
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑		
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑		
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑		
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑		
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑		
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑		
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑		
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑		
P	800	↓	0 1	↑	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
Q	1250	0 1	↑	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		
R	2000	↑	↑	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑		

↓ Utilícese el primer plan de muestreo debajo de la flecha. Si el tamaño de la muestra es igual, o mayor al del lote, efectúese inspección 100%

↑ Utilícese el primer plan de muestreo arriba de la flecha

Ac Número de aceptación

Re Número de rechazo

2. Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.
3. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.



TABLA III – B Planes de muestreo sencillo para inspección rigurosa

Letra clave del tamaño de la muestra	Tamaño de la muestra	Niveles de calidad aceptable																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
		AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28		
B	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	41 42	
C	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	41 42	↑	
D	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	41 42	↑	
E	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	27 28	41 42	↑	
F	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
G	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
H	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
J	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
K	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
L	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
M	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
N	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
P	800	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
Q	1250	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
R	2000	0 1	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	8 9	12 13	18 19	↑	↑	↑	
S	3150	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	1 2	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

↓ Utilícese el primer plan de muestreo debajo de la flecha. Si el tamaño de la muestra es igual, o mayor al del lote, efectúese inspección 100%  
 ↑ Utilícese el primer plan de muestreo arriba de la flecha

Ac Número de aceptación  
 Re Número de rechazo

- Secretaría de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.
- MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.

Letra clave del tamaño de la muestra	Tamaño de la muestra	Niveles de calidad aceptable †																											
		0.010	0.015	0.025	0.040	0.065	0.10	0.15	0.25	0.40	0.65	1.0	1.5	2.5	4.0	6.5	10	15	25	40	65	100	150	250	400	650	1000		
		AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	AC Re	
A	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↓	↓	1 2	2 3	3 4	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31		
B	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↕	↓	0 2	1 3	2 4	3 5	5 6	7 8	10 11	14 15	21 22	30 31	
C	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	14 17	21 24	↑
D	3	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↕	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	14 17	21 24	↑
E	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↕	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	14 17	21 24	↑
F	8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 3	1 4	2 6	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
G	13	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
H	20	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↕	↓	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
J	32	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
K	50	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
L	80	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
M	125	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
N	200	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
P	315	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 3	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
Q	500	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	0 1	↑	↕	0 2	1 2	1 4	2 5	3 6	5 8	7 10	10 13	↑	↑	↑
R	800	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

- ↓ Utilícese el primer plan de muestreo debajo de la flecha. Si el tamaño de la muestra es igual, o mayor al del lote, efectúese inspección 100%
- ↑ Utilícese el primer plan de muestreo arriba de la flecha
- Ac Número de aceptación
- Re Número de rechazo
- † Si se excede el número de aceptación, pero no se alcanza el de rechazo, se acepta el lote y se cambia a inspección normal a partir del lote siguiente

6. Secretaria de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.  
7. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.



**Anexo 2**

**Hoja de control de cambios**

<b>CAMBIO</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>FECHA/INICIALES</b>





## 12. Referencias.

1. Vilch V. C. H. Control de Calidad de los Materiales de Envase y Embalaje. México. Editorial: IMPEE. 2011.
2. Rodríguez T. J. A. Manual de Ingeniería y Diseño del Envase y Embalaje. Edición 1997. México: Editorial IMPEE; 2009.
3. Norma Mexicana NMX-EE-148-1982. Envase y embalaje- Terminología básica
4. Secretaria de salud. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, undécima edición. México. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos; 2014.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 4 de enero de 2006
6. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas practicas de fabricación de medicamentos. Publicada en el Diario Oficial de la Federación, el día 15 de marzo de 2013
7. Kohjiya S. Ikeda Y. Chemistry manufacture and applications of natural rubber. Woodhead Publishing. United Kingdom. 2014
8. World Health Organization, Annex 9. Guidelines on packaging for pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No. 902, 2002.
9. Portal de Información, Medicamentos Esenciales y Productos de Salud [Internet] *Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud [Citado el 18 de febrero de 2014]* Disponible desde:

<http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh1790s/18.2.3.html>



10. CIPAM, Guía de Buenas Prácticas de Fabricación. Sustancias de Referencia, 1ª Edición. Monografía Técnica, 1997.
11. Rodríguez T. J. A. Tecnología de Materiales de Envase. México: Editorial IMPEE; 2013.
12. Pan C., Harmon F., Toscano K., Liu F., Vivilecchia R. Strategy for identification of leacheables in packaging pharmaceutical liquid formulations. *J. Pharm Biomed Anal.* 2007;46: 520-527
13. World Health Organization, WHO Expert Committee on Pharmaceutical Preparations. Forty first report. Geneva, 2007.
14. Guo Y., Shalaev E., Smiths. Physical stability of pharmaceutical formulations: solid-state characterization of amorphous dispersion. *Trends Analyt Chem.* 2013; 49: 137-144
15. CIPAM. Guía de Prácticas Adecuadas de Manufactura Farmacéutica. Edición No. 3. México.1989
16. CIPAM, Guía de Procedimientos Adecuados de Laboratorio Analítico. Monografía Técnica No. 2, 1989.
17. Solomun L., Ibrić S., Boltić Z., Djurić Z., Stupar B. The impact of primary packaging on the quality of parenteral products. *J Pharm Biomed Anal.* 2008: pp. 744-748.
18. Kumar S., Gupta K. Applications of biodegradable pharmaceutical packaging materials: A review. *Middle East J Sci Res.* 2012;12(5): 694-706
19. Carraretto R. A., Freitas C. E., David de A. C.E., Monteiro A. R. E. Glass Ampoules: Risks and Benefits. *Rev Bras Anestesiol.* 2011: pp. 513-521.



20. International Organization for Standardization. ISO 8362-1. Injection containers and accessories, part 1: injection vials made of glass tubing. 2003
21. Sglavo V., Quaranta A., Allodi V., Mariotto G. Analysis of the Surface structure of soda lime silicate glass after chemical strengthening in different KNO<sub>3</sub> salt baths. *J Non Cryst Solids*. 2014; 401: 105-109
22. Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América. Farmacopea de los Estados Unidos de América The United States Pharmacopeial Convention 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, EUA. 2014
23. International Organization for Standardization. ISO 8362-2 Injection containers for Injectables and Accessories, Part 2: Closures for injection vials. 1988.
24. Rodríguez T. J. A. Pruebas de Laboratorio IMPEE para Materiales de Envase y Embalaje. México: Editorial IMPEE; 2013.
25. International Organization for Standardization. ISO 4802-1. Glassware, Hydrolytic resistance of the interior surfaces of glass containers, part 1: Determination by titration method and classification. 1988.
26. Biblioteca digital del Instituto Latinoamericano de la Comunicación Educativa. [Internet] México, D.F. [Citado el 11 de Marzo de 2015] Disponible en:  
  
[http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/39/html/sec\\_17.html](http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen1/ciencia2/39/html/sec_17.html)



27. Mekkiengkrai D., Sakdapipanich, Jitladda T., Tanaka, Yasuyuki. Structural Characterization of terminal groups in natural rubber. *Rubber Chemistry and Technology*. 2006:366-379
28. Kumar S. Pharmaceutical packaging technology – A review. *International journal of Research in Pharmaceutical and biomedical sciences*. 2013; 14(14): 1400-1414
29. Hentz K. Safety assessment of pharmaceuticals. Elsevier. 2010; 2: 3-16
30. Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare of the Council of Europe. *European Pharmacopoeia*, seventh edition. Europe. 2011.
31. Paskiet D. Strategy for determining extractables from rubber packaging materials in drug products. *PDA J Pharm Sci Technol*; 1997; 51(6): 248-251
32. International Organization for Standardization. ISO 8871 Elastomeric parts for aqueous parenteral preparations. Second edition 1990
33. ASTM International. ASTM D297 Standard Test Methods for Rubber Products- Chemical Analysis. 2015
34. Skook D. A., Holler F. J., Nieman T. A. Principios de análisis instrumental. 5ta Edición. España. Editorial McGraw-Hill. 2001
35. Pretsch E., Clerc T., Seilb J., Wilhelm S. Tablas para la determinación estructural por métodos espectroscópicos. Traducción de la 3ra Edición Alemania. España: Ed. Springer – Verlag Ibérica; 2000.
36. ASTM International. ASTM D4574 Standard Test Methods for Rubber Compounding Materials—Determination of Ash Content. 2012
37. Secretaria de Comercio y Fomento Industrial. Norma Mexicana NMX-Z-12-1987. Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte 1, 2 y 3.





38. MIL-STD-105 D-1963 Sampling procedures and tables for inspection by attributes.
39. International Organization for Standardization. ISO 2859-1974 Sampling procedures and tables for inspection by attributes, part 1: Sampling schemes indexed by acceptance quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection. 1999
40. Chong Z., Khoo M., Castagliola P. Synthetic double sampling np control chart for attributes. *Computers & Industrial Engineering*. 2014; 75:157-169
41. Klufa J. Dodge-roming AOQL sampling plans for inspection by variables. *Procedia Economics and Finance Journal Elsevier*. 2014; 12: 302-308
42. Qin R., Cudney E., Hamzic Z. An optimal plan of zero-defect single-sampling by attributes for incoming inspections in assembly lines. *Eur J Oper Res*. 2015; 246: 907-915
43. Sandholm L. Control total de calidad. México: Editorial TRILLAS; 1995