

<381> Tapones Elastoméricos para Inyectables

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29–dic–2017
Fecha Oficial	01–ene–2018
Comité de Expertos	Capítulos Generales—Envasado y Distribución
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015-2020, el Comité de Expertos en Capítulos Generales—Envasado y Distribución ha revisado el Capítulo General <381> *Tapones Elastoméricos para Inyectables*.

En USP 41–NF 36 el Capítulo General <381> *Tapones Elastoméricos para Inyectables* hace referencia al capítulo <231> *Metales Pesados*. Debido a la eliminación inminente del capítulo <231> el 1º de enero de 2018, se ha revisado el capítulo <381> para incluir la información necesaria para llevar a cabo la prueba descrita.

El Boletín de Revisión del capítulo <381> *Tapones Elastoméricos para Inyectables* reemplaza al Capítulo General oficial vigente. El Boletín de Revisión será incorporado en el *Segundo Suplemento de USP 41–NF 36*.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Desmond Hunt, Ph.D. (301-816-8341 o dgh@usp.org).

{381} TAPONES ELASTOMÉRICOS PARA INYECTABLES

INTRODUCCIÓN

Los tapones elastoméricos para los envases usados en los tipos de preparaciones definidas en el capítulo de pruebas generales *Medicamentos Inyectables y en Implantes* (1), están hechos de materiales obtenidos por vulcanización (entrecruzamiento), polimerización, poliadición, o policondensación de sustancias orgánicas macromoleculares (elastómeros). Las formulaciones de los tapones contienen elastómeros naturales o sintéticos y aditivos orgánicos e inorgánicos para facilitar o controlar la vulcanización, impartir propiedades físicas y químicas o color, o estabilizar la formulación del tapón.

Este capítulo se refiere a tapones usados para el almacenamiento a largo plazo de preparaciones definidas en el capítulo de pruebas generales *Requisitos de Envasado y Almacenamiento* (659), *Envasado de Inyectables*. Dichos tapones se utilizan generalmente como parte de un vial, frasco o sistema de envasado de una jeringa prellenada.

Este capítulo se refiere a tapones formulados con sustancias elastoméricas naturales o sintéticas. No concierne a tapones hechos de elastómero de silicona; sin embargo, sí se refiere a tapones tratados con silicona (p.ej., Dimeticona, *NF*). Al efectuar las pruebas de este capítulo, no es necesario tratar los tapones con silicona, aunque ninguna restricción prohíbe el uso de tapones siliconizados.

Este capítulo también se refiere a tapones recubiertos con otros materiales lubricantes (p.ej., materiales unidos química o mecánicamente al tapón) no destinados a proporcionar una barrera para el elastómero base, y que de hecho no funcionan como tal. Al efectuar las pruebas, los tapones con recubrimientos lubricantes sin función de barrera deben analizarse en su estado recubierto.

Los siguientes comentarios se refieren únicamente a los tapones laminados o recubiertos con materiales destinados a proporcionar, o que funcionan como, una barrera para el elastómero base (p.ej., recubrimientos de PTFE o laca). No se permite usar un material de barrera en un tapón que no cumpla con los requisitos farmacopeicos para convertirlo en uno que sí los cumpla. Por lo tanto, todas las *Pruebas Físicoquímicas* conciernen a la fórmula base de dichos tapones, así como sobre el tapón recubierto o laminado. Con el fin de obtener los resultados de las *Pruebas Físicoquímicas*, éstas deben efectuarse sobre tapones del mismo compuesto elastomérico sin recubrimiento o laminado, así como al tapón recubierto o laminado. Las *Pruebas de Funcionalidad* corresponden y deben efectuarse usando el tapón elastomérico laminado o recubierto. Las *Pruebas Biológicas* conciernen tanto al material de laminación o recubrimiento como a la fórmula base. Las *Pruebas Biológicas* pueden efectuarse sobre el tapón laminado o recubierto, o sobre el material de laminación o recubrimiento y los tapones del mismo compuesto elastomérico sin recubrimiento o laminado. En este último caso, los resultados deben informarse por separado. La fórmula base usada para las pruebas fisicoquímicas o biológicas, destinada a sustentar la conformidad farmacopeica de un tapón recubierto con material de barrera, debería ser similar al tapón recubierto correspondiente en cuanto a configuración y tamaño.

Para todas las pruebas de este capítulo, *Nefelometría, Turbidimetría y Comparación Visual* (855), efectuadas sobre cualquier tipo de tapón, es importante documentar el tapón en análisis, incluyendo una descripción completa del elastómero y de cualquier lubricante, recubrimiento, laminación o tratamiento aplicado.

Este capítulo establece los límites de prueba para los tapones elastoméricos Tipo I y Tipo II. Los tapones Tipo I son usados generalmente para preparaciones acuosas. Los tapones Tipo II son los destinados generalmente a preparaciones no acuosas, que si bien tienen propiedades optimizadas para usos especiales, es posible que no cumplan con todos los requisitos listados para los tapones Tipo I debido a su configuración física, al material de construcción o a ambos. Si un tapón no cumple con uno o más de los requisitos de prueba para Tipo I pero cumple con los requisitos para Tipo II, se le asigna una clasificación final de Tipo II. Todos los tapones elastoméricos adecuados para usar en preparaciones inyectables deben cumplir con los límites de prueba para Tipo I o Tipo II. Sin embargo, no se pretende que esta especificación sirva como único criterio de evaluación para la selección de dichos tapones.

El uso de este capítulo resulta apropiado al identificar tapones elastoméricos que pueden ser aceptables para usar en preparaciones inyectables basándose en su reactividad biológica, las propiedades fisicoquímicas de su extracto acuoso y su funcionalidad.

Los siguientes requisitos para la evaluación de los tapones están fuera del alcance de este capítulo:

- El establecimiento de pruebas y especificaciones para la identificación de tapones
- La verificación de la compatibilidad fisicoquímica entre el tapón y el producto
- La identificación y determinación de seguridad de los lixiviados de los tapones que se encuentran en el producto envasado
- La verificación de la funcionalidad del tapón del producto envasado bajo condiciones reales de almacenamiento y uso

El fabricante del producto inyectable (el usuario final) debe obtener del proveedor del tapón la garantía de que la composición del tapón no varía y que es igual a la del tapón usado durante las pruebas de compatibilidad. Cuando el proveedor informa al usuario final de cambios en la composición, se deben repetir las pruebas de compatibilidad, total o parcialmente, dependiendo de la naturaleza de los cambios. Los tapones deben almacenarse apropiadamente, limpiarse para remover los contaminantes ambientales y las endotoxinas, y para procesos asépticos, esterilizarse antes de usar en el envasado de productos inyectables.

CARACTERÍSTICAS

Los tapones elastoméricos son translúcidos u opacos y no tienen un color característico; éste depende de los aditivos usados. Son homogéneos y prácticamente libres de rebabas y materiales adventicios (p.ej., fibras, partículas extrañas y residuos de goma).

IDENTIFICACIÓN

Los tapones se hacen de una gran variedad de materiales elastoméricos y recubrimientos poliméricos opcionales. Por esta razón, está más allá del propósito de este capítulo especificar pruebas de identificación que abarquen todas las posibles presentaciones de los tapones. Sin embargo, es responsabilidad del proveedor del tapón y del fabricante del producto inyectable (el usuario final) verificar la formulación elastomérica del tapón y cualquier recubrimiento o material laminado usado, de acuerdo con las pruebas de identificación apropiadas. Ejemplos de algunas de las metodologías analíticas de prueba que se pueden usar incluyen peso específico, análisis del porcentaje de cenizas, determinación del contenido de azufre, prueba FTIR-ATR, cromatografía en capa delgada de un extracto, espectrofotometría de absorción UV de un extracto o espectrofotometría de absorción IR de un pirolisado.

PROCEDIMIENTOS DE PRUEBA

Los tapones elastoméricos deben ajustarse a los requisitos biológicos, fisicoquímicos y de funcionalidad, tanto cuando son enviados por el proveedor de tapones al fabricante del producto inyectable (el usuario final) como cuando el usuario final los pone en su estado definitivo, listos para usar.

Para aquellos tapones elastoméricos procesados por el proveedor antes de la distribución al usuario final, el proveedor deberá demostrar el cumplimiento con los requisitos farmacopeicos de los tapones expuestos a dichos pasos de procesamiento y/o esterilización. De igual manera, si los tapones elastoméricos recibidos por el usuario final son posteriormente procesados o esterilizados, el usuario final es responsable de demostrar que los tapones siguen cumpliendo con los requisitos farmacopeicos después de dichas condiciones de procesamiento y/o esterilización (es decir, en su estado listo para usar). Esto es especialmente importante si los tapones se deben exponer a procesos o condiciones que podrían impactar significativamente las características biológicas, fisicoquímicas o de funcionalidad del tapón (p.ej., radiación gamma).

Para tapones que normalmente se lubrican con silicona antes de usar, está permitido efectuar las pruebas fisicoquímicas en los tapones no lubricados con el fin de evitar una posible interferencia del método y/o dificultades en la interpretación de los resultados de la prueba. Para tapones suministrados con otros recubrimientos lubricantes sin función de barrera, todas las pruebas se deben efectuar usando el tapón recubierto.

Para tapones recubiertos o laminados con recubrimientos destinados a proveer una barrera (p.ej., recubrimientos de PTFE o laca), las pruebas farmacopeicas fisicoquímicas se aplican al elastómero base no recubierto, así como al tapón recubierto. En este caso, los proveedores son responsables de demostrar el cumplimiento con los requisitos fisicoquímicos farmacopeicos tanto del tapón recubierto como del no recubierto, procesado o tratado de forma tal que se simulen las condiciones usadas para los tapones recubiertos antes del envío al usuario final. El tapón no recubierto sujeto a las pruebas fisicoquímicas debería ser similar en tamaño y configuración al tapón recubierto correspondiente. Los usuarios finales de los tapones recubiertos son responsables también de demostrar el continuo cumplimiento con los requisitos fisicoquímicos farmacopeicos del tapón recubierto, procesado o tratado en una forma que simule las condiciones típicas empleadas por el usuario final previo al uso.

En todos los casos, al informar los resultados de las pruebas es apropiado documentar todas las condiciones del procesamiento, pretratamiento, esterilización o lubricación de los tapones.

La *Tabla 1* resume los requisitos de prueba de los tapones y las responsabilidades del proveedor y del usuario final.

Tabla 1

Tipos de Tapones (Tal como se Suministran o Utilizan)	Requisitos de Prueba		
	Pruebas Fisicoquímicas	Pruebas de Funcionalidad	Pruebas Biológicas
Tapón con o sin Recubrimiento de Silicona	• Estas pruebas son obligatorias.	• Estas pruebas son obligatorias.	• Estas pruebas son obligatorias.
	• El uso de silicona es opcional.	• El uso de silicona es opcional.	• El uso de silicona es opcional.
	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.
Tapones con Recubrimiento Lubricante (Material Sin Función de Barrera; Diferente de Silicona)	• Estas pruebas se deben realizar sobre los tapones recubiertos.	• Estas pruebas se deben realizar sobre los tapones recubiertos.	• Estas pruebas se deben realizar sobre los tapones recubiertos.
	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.

Tabla 1 (Continuación)

Tipos de Tapones (Tal como se Suministran o Utilizan)	Requisitos de Prueba		
	Pruebas Físicoquímicas	Pruebas de Funcionalidad	Pruebas Biológicas
Tapones con Recubrimiento de Barrera	• Estas pruebas se deben realizar sobre los tapones recubiertos.	• Estas pruebas se deben realizar sobre los tapones recubiertos.	• Estas pruebas se deben realizar sobre los tapones recubiertos.
	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.	O:
	Y:		• Estas pruebas se deben realizar sobre los tapones sin recubrimiento (fórmula base) y al material de laminado/recubrimiento (los resultados se informan por separado).
	• Estas pruebas se deben realizar sobre los tapones sin recubrimiento (fórmula base).	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.	• Responsabilidad: proveedor y usuario final.
	• Responsabilidad: proveedor.		

PRUEBAS BIOLÓGICAS

Se establecen dos etapas de pruebas. La primera etapa es la realización de un procedimiento de prueba in vitro según se describe en el capítulo de pruebas generales *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vitro* (87). Los materiales que no cumplen con los requisitos de la prueba in vitro están sujetos a la segunda etapa de pruebas, que es la realización de pruebas in vivo, Prueba de Inyección Sistémica y Prueba Intracutánea, según los procedimientos presentados en el capítulo de pruebas generales *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vivo* (88), *Prueba de Inyección Sistémica* y *Prueba Intracutánea*. Los materiales que cumplen con los requisitos de las pruebas in vitro no necesitan someterse a pruebas in vivo.

Los tapones Tipo I y Tipo II deben cumplir con los requisitos de las pruebas de reactividad biológica in vitro o in vivo. [NOTA—Ver también el capítulo de información general *Biocompatibilidad de los Materiales Usados en Envases de Medicamentos, Dispositivos Médicos e Implantes* (1031).]

Cambio en la redacción:

PRUEBAS FÍSICOQUÍMICAS

Preparación de la Solución S

Colocar dentro de un recipiente de vidrio adecuado, tapones enteros, sin cortar, que equivalgan a un área superficial de $100 \pm 10 \text{ cm}^2$. Cubrir los tapones con 200 mL de *Agua Purificada* o *Agua para Inyección*. Si no es posible conseguir el área superficial de tapón prescrita ($100 \pm 10 \text{ cm}^2$) usando tapones sin cortar, seleccionar el número de tapones que se aproximen mejor a los 100 cm^2 , y ajustar el volumen de agua usado al equivalente de 2 mL por cada 1 cm^2 de área superficial real de tapón utilizada. Calentar a ebullición durante 5 minutos y enjuagar cinco veces con *Agua Purificada* o *Agua para Inyección*.

Colocar los tapones lavados en un matraz Erlenmeyer de vidrio Tipo I con cuello ancho (ver *Envases—Vidrio* (660)), agregar la misma cantidad de *Agua Purificada* o *Agua para Inyección* agregada inicialmente a los tapones, y pesar. Cubrir la boca del matraz con un vaso de precipitados de vidrio Tipo I. Calentar en un autoclave hasta alcanzar una temperatura de $121 \pm 2^\circ$ dentro de 20 a 30 minutos y mantenerla durante 30 minutos. Enfriar a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. Agregar *Agua Purificada* o *Agua para Inyección* para completar de nuevo la masa original. Agitar e inmediatamente decantar y recoger la solución. [NOTA—Esta solución se debe agitar antes de usarse en cada una de las pruebas.]

Preparación del Blanco

Preparar una solución blanco en forma similar, usando 200 mL de *Agua Purificada* o de *Agua para Inyección*, pero omitiendo los tapones.

APARIENCIA DE LA SOLUCIÓN (TURBIDEZ/OPAESCENCIA Y COLOR)

Determinación de turbidez (opalescencia)

[NOTA—La determinación de turbidez se puede efectuar por comparación visual (*Procedimiento A*), o instrumentalmente, con un turbidímetro de relación adecuado (*Procedimiento B*). Para mayor información sobre turbidimetría, ver *Nefelometría, Turbidimetría y Comparación Visual* (855). La evaluación instrumental de transparencia constituye una prueba más sensible que no depende de la agudeza visual del analista.]

Solución de sulfato de hidrazina: Disolver 1,0 g de sulfato de hidrazina en agua y diluir con agua hasta 100,0 mL. Dejar en reposo durante 4 a 6 horas.

Solución de hexametilentetramina: Disolver 2,5 g de hexametilentetramina en 25,0 mL de agua en un matraz Erlenmeyer de vidrio tapado de 100 mL.

Suspensión madre de opalescencia: Agregar 25,0 mL de *Solución de sulfato de hidrazina* a la *Solución de hexametilentetramina* en el matraz. Mezclar y dejar en reposo durante 24 horas. Esta suspensión se mantiene estable durante 2 meses, siempre que se almacene en un recipiente de vidrio sin defectos de superficie. La suspensión no debe adherirse al vidrio y debe mezclarse bien antes de su uso.

Suspensión del estándar de opalescencia: Preparar una suspensión diluyendo 15,0 mL de la *Suspensión madre de opalescencia* con agua hasta 1000,0 mL. La *Suspensión del estándar de opalescencia* es estable durante aproximadamente 24 horas después de la preparación.

Suspensiones de referencia: Preparar de acuerdo con la *Tabla 2*. Mezclar y agitar antes de usar. [NOTA—Las suspensiones de formacina estabilizada que se pueden usar para preparar estándares de turbidez estables y diluidos, están disponibles comercialmente y se pueden usar después de la comparación con los estándares preparados como se ha descrito.]

Tabla 2

	Suspensión de Referencia A	Suspensión de Referencia B	Suspensión de Referencia C	Suspensión de Referencia D
Estándar de Opalescencia	5,0 mL	10,0 mL	30,0 mL	50,0 mL
Agua	95,0 mL	90,0 mL	70,0 mL	50,0 mL
Unidades de Turbidez Nefelométrica	3 NTU	6 NTU	18 NTU	30 NTU

Procedimiento A: comparación visual: Usar tubos de prueba idénticos, de vidrio neutro, incoloro y transparente con base plana y un diámetro interno de 15 a 25 mm. Llenar un tubo hasta una altura de líquido de 40 mm con *Solución S*, un tubo hasta la misma altura con agua, y cuatro tubos más hasta la misma altura con *Suspensiones de referencia A, B, C y D*. Comparar las soluciones bajo luz diurna difusa 5 minutos después de la preparación de las *Suspensiones de referencia*, observándolas verticalmente contra un fondo negro. Las condiciones de luz deben ser tales que la *Suspensión de referencia A* puede distinguirse fácilmente del agua y la *Suspensión de referencia B* puede distinguirse fácilmente de la *Suspensión de referencia A*.

REQUISITO: La *Solución S* no es más opalescente que la *Suspensión de referencia B* para tapones Tipo I y no más opalescente que la *Suspensión de referencia C* para tapones Tipo II. La *Solución S* se considera transparente si su transparencia es igual que la del agua cuando se examina según se describió anteriormente o si su opalescencia no es más pronunciada que la de *Suspensión de referencia A* (ver la *Tabla 3*).

Procedimiento B: comparación instrumental: Medir la turbidez de las *Suspensiones de referencia* en un turbidímetro calibrado adecuado (ver (855)). Medir el blanco y corregir los resultados por el blanco. Las *Suspensiones de referencia A, B, C y D* representan 3, 6, 18 y 30 Unidades de Turbidez Nefelométrica (NTU, por sus siglas en inglés), respectivamente. Medir la turbidez de la *Solución S* con el turbidímetro calibrado.

REQUISITO: La turbidez de la *Solución S* no es mayor que la de la *Suspensión de referencia B* (6 NTU FTU) para tapones Tipo I y no es mayor que la de la *Suspensión de referencia C* (18 NTU FTU) para tapones Tipo II (ver la *Tabla 3*).

Tabla 3

Método de Comparación		
Requisitos de Opalescencia	Procedimiento A (Visual)	Procedimiento B (Instrumental)
Tapones Tipo I	No más opalescente que la <i>Suspensión B</i>	No más de 6 NTU
Tapones Tipo II	No más opalescente que la <i>Suspensión C</i>	No más de 18 NTU

Determinación de color

Estándar de color: Preparar una solución diluyendo 3,0 mL de *Color y Acromatismo (631)*, *Determinación de Color y Estándares, Líquidos de Comparación, Líquido de Comparación O* con 97,0 mL de ácido clorhídrico diluido.

Procedimiento: Usar tubos idénticos de vidrio neutro, incoloro y transparente con base plana y un diámetro interno de 15 a 25 mm. Llenar un tubo hasta una altura de líquido de 40 mm con *Solución S* y el segundo con *Estándar de color*. Comparar los líquidos bajo luz diurna difusa, observándolos verticalmente contra un fondo blanco.

Requisito: La *Solución S* no está más intensamente coloreada que el *Estándar de color*.

Acidez o Alcalinidad

Solución de azul de bromotimol: Disolver 50 mg de azul de bromotimol en una mezcla de 4 mL de hidróxido de sodio 0,02 M y 20 mL de alcohol. Diluir con agua hasta 100 mL.

Procedimiento: A 20 mL de *Solución S*, agregar 0,1 mL de *Solución de azul de bromotimol*. Si la solución es amarilla, valorar con hidróxido de sodio 0,01 N hasta alcanzar un punto final azul. Si la solución es azul, valorar con ácido clorhídrico 0,01 N hasta alcanzar un punto final amarillo. Si la solución es verde, es neutra y no se requiere una valoración.

Corrección del blanco: Probar 20 mL de *Blanco* de manera similar. Corregir los resultados obtenidos para la *Solución S*, sustrayendo o agregando el volumen de la solución volumétrica requerida para el *Blanco* según sea apropiado. (Ver *Volumetría* (541).)

Requisito: No más de 0,3 mL de hidróxido de sodio 0,01 N producen un color azul, o no más de 0,8 mL de ácido clorhídrico 0,01 N producen un color amarillo o no se requiere una valoración.

Absorbancia

Procedimiento: [NOTA—Efectuar esta prueba dentro de las 5 horas de la preparación de la *Solución S*.] Pasar la *Solución S* a través de un filtro con tamaño de poro 0,45 µm, desechando los primeros mL de filtrado. Medir la absorbancia del filtrado a una longitud de onda entre 220 y 360 nm en una celda de 1 cm, usando el blanco en una celda pareada en el haz de referencia. Si se requiere diluir el filtrado antes de medir la absorbancia, corregir los resultados de la prueba por la dilución.

Requisito: Las absorbancias a estas longitudes de onda no exceden de 0,2 para tapones Tipo I o 4,0 para tapones Tipo II.

Sustancias Reductoras

Procedimiento: [NOTA—Efectuar esta prueba dentro de las 4 horas de la preparación de la *Solución S*.] A 20,0 mL de *Solución S*, agregar 1 mL de ácido sulfúrico diluido y 20,0 mL de permanganato de potasio 0,002 M. Calentar a ebullición durante 3 minutos. Enfriar, agregar 1 g de yoduro de potasio, y valorar de inmediato con tiosulfato de sodio 0,01 M, usando 0,25 mL de solución de almidón SR como indicador. Efectuar una valoración usando 20,0 mL de blanco y anotar la diferencia en volumen de tiosulfato de sodio 0,01 M requerido.

Requisito: La diferencia entre los volúmenes de las valoraciones no es mayor de 3,0 mL para tapones Tipo I y no es mayor de 7,0 mL para tapones Tipo II.

Metales Pesados

● **Solución madre de nitrato de plomo:** Disolver 159,8 mg de nitrato de plomo en 100 mL de agua a la que se le ha agregado 1 mL de ácido nítrico, luego diluir con agua hasta 1000 mL. Preparar y almacenar esta solución en envases de vidrio exentos de sales de plomo solubles.

Solución estándar de plomo: En el día de su uso, diluir 10,0 mL de *Solución madre de nitrato de plomo* con agua hasta 100,0 mL.

Solución amortiguadora de acetato de pH 3,5: Disolver 25,0 g de acetato de amonio en 25 mL de agua y agregar 38,0 mL de ácido clorhídrico 6 N. Ajustar, si fuera necesario, con hidróxido de amonio 6 N o ácido clorhídrico 6 N a un pH de 3,5, diluir con agua hasta 100 mL y mezclar.

Preparación estándar: Pipetear y transferir 2 mL de *Solución estándar de plomo* (20 µg de Pb) a un tubo de comparación de color de 50 mL, y diluir con agua hasta 25 mL. Usando un medidor de pH o un papel indicador de pH de intervalo corto como indicador externo, ajustar con ácido acético 1 N o hidróxido de amonio 6 N a un pH entre 3,0 y 4,0, diluir con agua hasta 40 mL y mezclar.

Preparación de prueba: Colocar 10,0 mL de *Solución S* en un tubo de comparación de color de 50 mL.

Procedimiento: A cada uno de los dos tubos que contienen la *Preparación estándar* y la *Preparación de prueba*, agregar 2 mL de *Solución amortiguadora de acetato de pH 3,5* y luego agregar 1,2 mL de tioacetamida-glicerina básica SR. [NOTA—En aquellos países o jurisdicciones en los que no se pueda usar tioacetamida, agregar a cada uno de los tubos 10 mL de sulfuro de hidrógeno SR recientemente preparado, mezclar, dejar en reposo durante 5 minutos y observar hacia abajo sobre una superficie blanca.] Diluir con agua hasta 50 mL, mezclar, dejar en reposo durante 2 minutos y observar hacia abajo sobre una superficie blanca: el color de la solución de la *Preparación de prueba* no es más oscuro que el de la solución de la *Preparación estándar*.

● (BR 01-ene-2018)

Requisito: La *Solución S* contiene no más de 2 ppm de metales pesados como plomo.

Cinc Extraíble

Solución de prueba: Preparar una *Solución de prueba* diluyendo 10,0 mL de *Solución S* con ácido clorhídrico 0,1 N hasta 100 mL. Preparar un blanco de prueba de forma similar, usando el *Blanco* en lugar de la *Solución S*.

Solución estándar de cinc: Preparar una solución (10 ppm de Zn) disolviendo sulfato de cinc en ácido clorhídrico 0,1 N.

Soluciones de referencia: Preparar no menos de tres *Soluciones de referencia*, diluyendo la *Solución estándar de cinc* con ácido clorhídrico 0,1 N. Las concentraciones de cinc en estas *Soluciones de referencia* deben abarcar el límite esperado para la *Solución de prueba*.

Procedimiento: Usar un espectrofotómetro de absorción atómica apropiado (ver *Espectroscopía de Absorción Atómica* (852)) equipado con una lámpara de cinc de cátodo hueco y una llama de aire-acetileno. Se puede usar un procedimiento alternativo tal como un análisis de plasma inductivamente acoplado (ICP, por sus siglas en inglés) apropiadamente validado.

Probar cada una de las *Soluciones de referencia* en la línea de emisión de cinc a 213,9 nm por lo menos tres veces. Registrar las lecturas estables. Enjuagar el aparato con la solución del blanco de prueba cada vez, para garantizar que la lectura retorna al valor inicial del blanco. Preparar una curva de calibración a partir de la media de las lecturas obtenidas para cada *Solución de referencia*. Registrar la absorbancia de la *Solución de prueba*. Determinar la concentración de cinc en ppm de la *Solución de prueba* usando la curva de calibración.

Requisito: La *Solución S* contiene no más de 5 ppm de cinc extraíble.

Amonio

Solución de tetrayodomercuriato de potasio alcalina: Preparar una solución de 100 mL que contenga 11 g de yoduro de potasio y 15 g de yoduro mercúrico en agua. Inmediatamente antes de usar, mezclar 1 volumen de esta solución con un volumen igual de una solución de hidróxido de sodio de 250 g por L.

Solución de prueba: Diluir 5 mL de *Solución S* con agua hasta 14 mL. Alcalinizarla, si fuera necesario, agregando hidróxido de sodio 1 N y diluir hasta 15 mL con agua. Agregar 0,3 mL de *Solución de tetrayodomercuriato de potasio alcalina* y cerrar el recipiente.

Solución estándar de amonio: Preparar una solución de cloruro de amonio en agua (1 ppm NH_4). Mezclar 10 mL de la solución de cloruro de amonio de 1 ppm con 5 mL de agua y 0,3 mL de *Solución de tetrayodomercuriato de potasio alcalina*. Cerrar el recipiente.

Requisito: Después de 5 minutos, cualquier color amarillo en la *Solución de prueba* no es más oscuro que el de la *Solución estándar de amonio* (no más de 2 ppm de NH_4 en la *Solución S*).

Sulfuros Volátiles

Procedimiento: Colocar tapones, cortados si fuera necesario, con un área superficial total de $20 \pm 2 \text{ cm}^2$ en un matraz de 100 mL y agregar 50 mL de una solución de ácido cítrico de 20 g por L. De la misma manera y en forma simultánea, preparar una solución de control en otro matraz de 100 mL, disolviendo 0,154 mg de sulfuro de sodio en 50 mL de una solución de ácido cítrico de 20 g por L. Colocar un trozo de papel de acetato de plomo sobre la boca de cada matraz y asegurarlo en posición, poniendo sobre él un frasco para pesada invertido. Calentar los matraces en un autoclave a $121 \pm 2^\circ$ durante 30 minutos.

Requisito: Cualquier mancha negra en el papel, producida por la solución de prueba, no es más intensa que la producida por la solución de control.

PRUEBAS DE FUNCIONALIDAD

[NOTA—Las muestras tratadas según se describió para la preparación de la *Solución S* y secadas al aire, se deben usar para las *Pruebas de Funcionalidad* de *Penetrabilidad*, *Fragmentación* y *Capacidad de Autosellado*. Las *Pruebas de Funcionalidad* se efectúan en tapones destinados a ser perforados por una aguja hipodérmica. La prueba de *Capacidad de Autosellado* se requiere sólo para tapones destinados a envases multidosis. La aguja especificada para cada prueba es una aguja hipodérmica lubricada de bisel largo (ángulo de bisel: $12 \pm 2^\circ$).¹]

Penetrabilidad

Procedimiento: Llenar con agua 10 viales adecuados hasta el volumen nominal, colocar los tapones a examinar y asegurar con una tapa. Usando una aguja hipodérmica nueva, según se describió anteriormente, para cada tapón, perforar el tapón con la aguja perpendicular a la superficie.

Requisito: La fuerza de la perforación no es mayor que 10 N (1 kgf) para cada tapón, determinada con una exactitud de $\pm 0,25 \text{ N}$ (25 gf).

Fragmentación

Tapones para preparaciones líquidas: Llenar con agua 12 viales limpios hasta 4 mL menos de la capacidad nominal. Colocar los tapones a examinar, asegurarlos con una tapa y dejar en reposo durante 16 horas.

Tapones para preparaciones secas: Colocar los tapones a examinar en 12 viales limpios y asegurar cada uno con una tapa.

Procedimiento: Usando una aguja hipodérmica según se describió anteriormente, colocada en una jeringa limpia, inyectar dentro de cada vial 1 mL de agua mientras se retira 1 mL de aire. Repetir este procedimiento cuatro veces para cada tapón, perforando cada vez en un sitio diferente. Usar una aguja nueva para cada tapón, verificando que no se vuelva roma durante la prueba. Filtrar el volumen total de líquido en todos los viales a través de un único filtro con un tamaño de poro nominal no mayor que 0,5 μm . Contar los fragmentos de caucho que se puedan ver a simple vista en la superficie del filtro.

¹ Consultar ISO 7864, Agujas hipodérmicas estériles para único uso con un diámetro externo de 0,8 mm (calibre 21).

Requisito: No hay más de cinco fragmentos visibles. Este límite se basa en la suposición de que los fragmentos con un diámetro $>50 \mu\text{m}$ se pueden ver a simple vista. En caso de duda o controversia, examinar las partículas microscópicamente para verificar su naturaleza y tamaño.

Capacidad de Autosellado

Procedimiento: Llenar 10 viales adecuados con agua hasta el volumen nominal. Colocar los tapones a examinar y tapar. Usando una jeringa hipodérmica nueva para cada tapón, según se describió anteriormente, perforar cada tapón 10 veces en un sitio diferente cada vez. Sumergir los 10 viales en una solución de azul de metileno al 0,1% (1 g por L) y reducir la presión externa en 27 kPa durante 10 minutos. Restablecer la presión atmosférica y dejar los viales sumergidos durante 30 minutos. Enjuagar el exterior de los viales.

Requisito: Ninguno de los viales contiene vestigios de solución azul.