

**PROYECTO DE MODIFICACION A LA NORMA OFICIAL MEXICANA
NOM-015-SSA1-1993,
QUE ESTABLECE LAS ESPECIFICACIONES SANITARIAS DE LOS EQUIPOS
PARA TRANSFUSION CON FILTRO SIN AGUJA.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

ERNESTO ENRIQUEZ RUBIO, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o. de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o. fracciones XXIII y XXIV, 13 apartado A), fracciones I y II, 194 fracción II, 194-BIS, 195, 197, 201, 205, 210, 212, 213, 214, 262 fracción V y demás aplicables de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40 fracciones I, II, V, XII y XIII, 41 y 47 fracción I y 51 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9o., 15, 24, 99, 100 y demás aplicables del Reglamento de Insumos para la Salud; 28, 33, 39 y 40 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, 2, literal C, fracción II, 34 y 36, fracción V del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 2o. fracciones I y III, 7o. fracciones V y XVI y 10 fracciones I y III del Decreto por el cual se crea la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, me permito ordenar la publicación en el **Diario Oficial de la Federación** el Proyecto de Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA1-1993, Que establece las especificaciones sanitarias de los equipos para transfusión con filtro sin aguja.

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, sito en Monterrey número 33, planta baja, colonia Roma, código postal 06700, México, D.F., correo electrónico rfs@salud.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

PREFACIO

En la elaboración del presente proyecto de modificación participaron los siguientes Organismos e Instituciones:

SECRETARIA DE SALUD

Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
Dirección Jurídica y de Política Normativa
Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud
Laboratorio Nacional de Salud Pública

SECRETARIA DE ECONOMIA

Dirección General de Normas

SECRETARIA DEL TRABAJO Y PREVISION SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Coordinación de Control Técnico de Insumos

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Facultad de Química

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas
Escuela Superior de Medicina

CANACINTRA
Consejo Paramédico

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS DE MEXICO, A.C.

CONSEJO COORDINADOR DE LA INDUSTRIA MEDICA

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA
FACULTAD DE QUIMICA UNAM
PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

INDICE

1. Objetivo
2. Campo de aplicación
3. Referencias
4. Definiciones, símbolos y abreviaturas
5. Especificaciones
6. Muestreo
7. Métodos de prueba
8. Envase, etiquetado, embalaje y almacenamiento
9. Bibliografía
10. Concordancia con normas internacionales
11. Observancia de la norma

1. Objetivo

Esta Norma Oficial Mexicana establece las especificaciones mínimas funcionamiento y seguridad que deben cumplir los Equipos para transfusión con filtro sin aguja que se usa en los servicios médicos en territorio Nacional, para la aplicación de sangre o de alguno de sus componentes, así como los métodos de prueba para la verificación de las mismas.

Esta norma tiene como finalidad reducir a un mínimo los riesgos durante la administración de sangre o de alguno de sus componentes:

- Contaminación.
- Embolismo gaseoso.
- Interacción entre el equipo de administración y los fluidos que pasan a través de él.
- Posible desprendimiento de sustancias nocivas de los materiales, de los que el equipo está construido y su paso a la circulación sanguínea.

2. Campo de aplicación

Esta Norma Oficial Mexicana debe observarse en todas las industrias, laboratorios y establecimientos dedicados al proceso de este producto en el territorio nacional.

Esta norma debe ser aplicada en el proceso de adquisición, inclusión, inspección de recepción, quejas, muestreo y suministro del producto, sin menoscabo de otras actividades en que la autoridad sanitaria deba aplicar esta norma.

Las pruebas de inyección sistémica, intracutánea, identificación del material de fabricación del tubo transportador, índice hemolítico, metales pesados y límites de acidez y alcalinidad, pueden no realizarse de manera rutinaria, siempre y cuando los fabricantes no modifiquen significativamente el proceso de fabricación o las materias primas con las cuales fue aprobado el producto, de acuerdo a los antecedentes del producto y los estudios de validación del producto, por lo que los fabricantes, proveedores o distribuidores deben presentar los certificados de calidad correspondientes emitidos por laboratorios reconocidos.

Es facultad del comprador realizar todas las pruebas en algún lote en particular cuando se considere necesario o realizar las pruebas mencionadas en el momento que lo decidan.

3. Referencias

Esta Norma Mexicana se complementa con las siguientes Normas vigentes:

NMX-Z-012-1988 Muestreo para la Inspección por Atributos, Parte I a III.

4. Definiciones, símbolos y abreviaturas

4.1. Definiciones.

Para efectos de esta norma, se entiende por:

4.1.1. Bayoneta (B; ver figura 1), a la pieza de plástico semirrígido de forma cónica, cuyo extremo superior debe terminar en punta. Debe tener, longitudinalmente, un conducto o tubo (C) el cual comunica al recipiente que contiene el líquido a transfundir con la cámara de goteo.

4.1.2. Cámara de Goteo (D; ver figura 1), a la pieza de plástico flexible que permita ver el paso de la sangre, de forma cilíndrica. Debe estar ensamblada directa o indirectamente, por su extremo superior a la bayoneta y por el extremo inferior al tubo transportador. Debe permitir un goteo continuo y evitar la formación de burbujas de aire.

4.1.3. Conector Macho (H; ver figura 1), a la pieza cónica Luer macho de plástico semirrígido, debe estar ensamblada en la parte proximal del equipo ver figura 1.

4.1.4. Deformación, a la alteración de la forma definida.

4.1.5. Equipo para transfusión con filtro sin aguja, al artículo de uso médico, desechable, elaborado con materiales plásticos y hules, grado médico. La superficie del producto que se ponga en contacto con los líquidos administrados, no debe contener sustancias que puedan disolverse o provocar reacciones con los mismos. Las partes mínimas que integran el producto se describen a continuación en el orden que deben estar colocadas en el equipo (véase figura 1, la cual no implica diseño).

4.1.6. Extremo distal, a la porción del equipo opuesta al extremo proximal.

4.1.7. Extremo proximal, a la porción del equipo más cercana al paciente.

4.1.8. Filtro para sangre y sus derivados (E; ver figura 1), a la bolsa o tubo, constituida por una malla elaborada con plástico, uno de sus extremos debe estar cerrado, el extremo abierto debe estar ensamblado periféricamente a la pared de la cámara de goteo. La malla debe tener una abertura uniforme.

El diseño y el ensamble del filtro pueden variar siempre y cuando no se afecte su funcionalidad.

4.1.9. Material extraño, a cualquier tipo de material ajeno a los componentes de fabricación del equipo o del envase primario.

4.1.10. Material infusible, al material que no pudo fundirse o derretirse.

4.1.11. Plástico grado médico, a los polímeros, los cuales son procesados mediante formulaciones específicas que garantizan la atoxicidad del producto.

4.1.12. Protector de la Bayoneta y Protector del Conector Macho (A; ver figura 1), a las piezas elaboradas con plástico semirrígido, las cuales deben proteger y mantener la esterilidad del equipo. Deben ensamblar firmemente y removerse con facilidad.

4.1.13. Regulador de Flujo (G; ver figura 1), a la pieza de plástico semirrígido, cuyo diseño debe ser tal que cumpla con lo siguiente:

- a) Detener y regular el flujo del líquido a transfundir
- b) Una vez conseguido el ajuste de la velocidad de flujo requerida, el mecanismo debe permanecer firme y sin movimiento.
- c) No debe dañar al tubo transportador durante el uso normal del equipo, ni cuando están almacenados en contacto.

4.1.14. Tubo Transportador (F; ver figura 1), a la pieza de plástico flexible y transparente o suficientemente translúcido para permitir ver el paso de sangre, debe ser bajo condiciones de uso normal lo suficientemente flexible y resistente para adaptarse sin torceduras, colapsamientos o roturas del equipo. El extremo distal del tubo de conexión a la cámara de goteo debe estar firmemente pegado a la misma y sobre su extremo proximal debe tener un conector Luer macho.

4.2. Símbolos y abreviaturas

%	por ciento
µL	microlitro

μm	micrómetro
\pm	más, menos
<	menor que
>	mayor que
N	Normal
BRT	Prueba de actividad biológica, in vivo
cm	centímetro
cm^{-1}	centímetro a la menos uno
cm^2	centímetro cuadrado
ft/min	pie por minuto
g	gramo
H ₂ O	agua
HCl	ácido clorhídrico
I.P.	intraperitoneal
I.V.	intravenoso
ISO	International Organization for Standardization
K	grado Kelvin
kg	kilogramo
kgf	kilogramo-fuerza
kgf/cm^2	kilogramo-fuerza por centímetro cuadrado
kPa	kilopascal
L/h	litros por hora
m/min	metro por minuto
mg	miligramos
MGA	Método General de Análisis
mL	mililitro
mL/s	mililitro por segundo
mm	milímetro
mm^2	milímetro cuadrado
mm^3	milímetro cúbico
MPa	megapascal
N	Newton
N/mm^2	Newton sobre milímetro cuadrado
NaOH	hidróxido de sodio
NCA	Nivel de Calidad Aceptable
nm	nanómetro
°C	grado Celsius
pH	potencial de hidrógeno
ppm	partes por millón

pulg.	pulgada
rad	radián
rpm	revoluciones por minuto
s	segundo
X	aumentos

5. Especificaciones del producto

Determinación	Especificación	Método de Prueba
Acabado Plástico.	<p>Debe estar libre de fisuras, deformaciones, burbujas, oquedades, rebabas, bordes filosos, rugosidades, roturas, desmoronamientos, material infusible, material extraño, partes chiclosas o reblandecidas, nódulos, piezas faltantes o desensambladas.</p> <p>La cámara de goteo y tubo transportador deben ser transparentes o suficientemente traslúcidos que permitan ver el paso de solución a través de ellos. Todas las superficies de los componentes deben ser de color uniforme (cuando sean coloreadas).</p>	7.1
Dimensiones De la Bayoneta, (Véase figura 2) Diámetro Externo de la base mayor (K) Diámetro externo de la base de la punta (M) Longitud de la base a la base de la punta (N) Longitud de la base mayor a la punta (P)	<p>5,5 a 6,5 mm</p> <p>4,8 a 23,0 mm</p> <p>14,0 a 23,0 mm</p> <p>24,0 a 29,0 mm</p>	7.2
Cámara de Goteo (ver figura 3) Distancia de la punta del Tubo de Goteo de la Bayoneta a: El Filtro (Q) La Salida de la Cámara (R) A la Pared de la Cámara (S)	<p>20 mm mínimo</p> <p>40 mm mínimo</p> <p>5 mm mínimo</p>	
Filtro Area total del filtro	10 cm ² mínimo	

Determinación	Especificación	Método de Prueba
Tubo transportador Diámetro interno Longitud desde la cámara de goteo al conector macho	2,7 mm mínimo 150 cm mínimo	
Prueba de Integridad	Los ensambles de los equipos no deben presentar fugas de aire.	7.3
Regulación de goteo	El promedio de las lecturas registradas durante una hora debe tener una variación de +/- 9 gotas por minuto.	7.4
Esterilidad	La muestra debe ser estéril	7.5
Pirógenos	Debe satisfacer la prueba	7.6
Oxido de Etileno Residual	25 ppm máximo	7.7
Prueba Intracutánea	Debe satisfacer la prueba	7.8
Prueba de Inyección Sistémica	Debe satisfacer la prueba	7.9
Metales Pesados	1ppm máximo	7.10
Límites de Acidez y Alcalinidad	No debe usarse más de 1 ml de cualquiera de las dos soluciones volumétricas estándar para el cambio a color gris	7.11
Contenido de Partículas	Debe cumplir la especificación	7.12
Índice Hemolítico	No debe observarse la presencia de hemólisis	7.13
Análisis dimensional de la malla del filtro	Debe satisfacer la prueba	7.14
Resistencia entre Uniones	Cada una de las uniones debe de soportar el peso, sin desprenderse o romperse	7.15
Prueba para determinar la conicidad en conectores cónicos tipo Luer rígidos y semirrígidos (Macho y hembra)	Debe satisfacer las pruebas	7.16
Prueba de Funcionalidad	Debe satisfacer las pruebas	7.17

6. Muestreo

6.1. Selección de la Muestra

Para verificar la calidad del producto objeto de esta norma, el muestreo debe realizarse de acuerdo a lo especificado en la Norma Mexicana NMX-Z-012 Partes I a III, conservando invioladas las muestras que presenten defectos (ver referencias en el capítulo 2).

6.2. Clasificación de Defectos

6.2.1. Críticos

- Envase primario mal sellado, roto o abierto
- Falta de Instrucciones de uso
- Datos de un producto diferente en envase primario
- Material extraño o propio dentro del producto
- Material extraño fuera del producto, dentro del envase primario
- Fecha de caducidad ausente, equivocada, vencida o ilegible en envase primario
- Envase primario diferente al especificado
- Piezas rotas
- Piezas faltantes

- Piezas desensambladas
- Datos o leyendas en idioma español
- Ausencia del total de datos o leyendas o si está ausente o ilegible alguno de los siguientes en el envase primario:
 - Nombre genérico
 - Fecha de fabricación (puede estar implícita en el número de lote)
 - Número de lote
 - Datos o leyendas en idioma español
 - Desechable o leyendas alusivas
 - Marca o logotipo, razón social o nombre y domicilio comercial del fabricante y distribuidor
 - Nombre y domicilio del importador y proveedor
 - Instrucciones de conservación

6.2.2. Mayores

- Envase primario sucio, manchado o deteriorado
- No cumplir con otros requisitos de etiquetado indicados por los organismos oficiales
- Material propio fuera del producto dentro del envase primario
- Si está ausente o ilegible alguno de los siguientes datos o leyendas en envase primario:
 - Producto estéril y libre de pirógenos. No se garantiza la esterilidad del producto en caso de que el envase primario haya sufrido ruptura previa (o leyendas alusivas)
 - Número de registro otorgado por la Secretaría de Salud

6.2.3. Menores

- Si está ilegible o ausente el dato País de Origen en envase primario
- Si está borroso pero legible alguno de los datos o leyendas indicados en el envase primario
- Etiquetas rotas, desgarradas o mojadas pero con información legible o completa en envase primario

6.3. Criterios de Aceptación o Rechazo

Para la aceptación o rechazo del producto objeto de la presente norma, se debe emplear el nivel de calidad aceptable (NCA) que se establece a continuación:

Tipo de Defecto	N C A
Crítico	1.0
Mayor	2.5
Menor	6.5

6.4. Selección de la Muestra

Para análisis de laboratorio y retención de muestras seleccionar al azar la cantidad de muestra mínima requerida proveniente de un mismo lote.

7. Métodos de prueba

- Los instrumentos de medición deben estar calibrados bajo los términos que establece la Ley Federal sobre Metrología y Normalización (véase 9.2).
- Emplear disolventes y reactivos grado reactivo, agua destilada y material de vidrio borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica, a menos que se especifiquen otras condiciones.
- Dejar estabilizar a las condiciones ambientales de laboratorio, tanto la muestra como los instrumentos o equipos utilizados, durante un periodo mínimo de 2 horas, a menos que se especifiquen otras condiciones en el método de prueba correspondiente.
- Utilizar instrumentos de medición cuya exactitud sea mayor o igual a la requerida, que garanticen las variaciones permitidas con las tolerancias especificadas.

7.1. Acabado

7.1.1. Resumen

El método se basa en determinar por inspección visual los defectos físicos que pudiese presentar el equipo.

7.1.2. Procedimiento

Inspeccionar a simple vista las superficies del equipo

7.1.3. Expresión de Resultados

Debe cumplir con todo lo señalado en el párrafo correspondiente en el capítulo 5.

7.2. Dimensiones

7.2.1. Resumen

El método se basa en medir las dimensiones del artículo, usando los instrumentos o equipos de medición adecuados.

7.2.2. Equipo e Instrumentos

- Comparador óptico dimensional
- Calibrador digital
- Regla digital con
- Flexómetro metálico

7.2.3. Preparación de la Muestra

Verificar que las superficies de las muestras por medir, así como las superficies de referencia para medición, de los instrumentos o equipos, estén libres de polvo, material extraño e impurezas.

7.2.4. Procedimiento

7.2.4.1. Determinación de las Dimensiones

7.2.4.1.1. Bayoneta

Mediante un comparador óptico dimensional, medir las dimensiones de la bayoneta que se especifican en el capítulo 5 (véase figura 2).

7.2.4.1.2. Cámara de Goteo

Mediante el uso de un comparador óptico dimensional o vernier digital, determinar las dimensiones de la cámara de goteo que se especifican en el capítulo 5 (véase figura 3).

7.2.4.1.3. Diámetro Interno del Tubo Transportador

En forma transversal cortar secciones planas de aproximadamente 1 mm de ancho a la mitad y cerca de cada uno de los extremos del tubo transportador y mediante el uso de un comparador óptico dimensional, medir cada una de las secciones y obtener un promedio.

7.2.4.1.4. Longitudes del Tubo Transportador

Sin considerar las porciones de ensamble, según corresponda, tomar el tubo transportador por los extremos mediante el uso de un flexómetro metálico o regla digital, medir las longitudes que se especifican en el capítulo 5.

7.2.5. Expresión de Resultados

Las muestras deben cumplir con las especificaciones dimensionales establecidas en el capítulo 5.

7.3. Prueba de Integridad

7.3.1. Resumen

El método se basa en la detección física de fugas de aire, en los ensambles del equipo, al hacer pasar aire a una presión específica por la bayoneta del equipo con el conector macho del extremo proximal totalmente obturado.

7.3.2. Reactivos y Materiales

7.3.2.1. Reactivos:

- Agua a una temperatura entre 293 K a 303 K (20°C a 30°C)

7.3.2.2. Materiales

- Una porción de hule látex o conector flexible adecuado capaz de adaptarse a la bayoneta
- Recipiente adecuado para contener agua y sumergir el equipo

7.3.3. Equipos o Instrumentos

- Medidor de presión (Manómetro)
- Termómetro
- Cronómetro
- Sistema de aire a presión con regulador de flujo (llave de control de paso)

7.3.4. Procedimiento

Extraer el equipo de su envase primario, teniendo cuidado de no maltratarlo y retirar los protectores de la bayoneta y del conector macho. Abrir totalmente el mecanismo regulador de flujo el equipo.

A continuación conectar línea de salida del sistema de aire a presión hasta la base de la bayoneta mediante el conector adecuado asegurando una unión hermética y obturar el conector macho con su tapón, verificando que no tenga fugas de aire.

Posteriormente sumergir todo el equipo en un recipiente con agua a una temperatura de 293 K a 303 K (20°C a 30°C) y abrir cuidadosamente la llave de control de paso del manómetro hasta alcanzar una lectura de presión entre 50 kPa (0,51 kgf/cm²) y 51 Kpa, una vez obtenida la presión indicada accionar el cronómetro y observar durante 2 minutos. Transcurrido este lapso cerrar la llave de control de paso y retirar el equipo del agua (véase 9.7.).

Proceder de la misma manera con los demás equipos.

7.3.5. Expresión de Resultados

Los ensambles del equipo no deben presentar fugas de aire.

7.4. Regulación de Goteo

7.4.1. Resumen

El método se basa en determinar qué tan exacto es el regulador de flujo para mantener un determinado flujo en un tiempo preestablecido.

7.4.2. Reactivos y Materiales

7.4.2.1 Reactivos

Solución de glucosa al 5% (En envase tipo bolsa plástica de 100 ml de capacidad).

7.4.2.2. Materiales

- Dispositivo o estructura metálica adecuada para colgar el equipo
- Recipiente de tamaño adecuado para coleccionar la solución

7.4.3. Procedimiento

Ensamblar la bayoneta del equipo en el puerto de salida del recipiente que contenga la solución de glucosa y colgar éste de la estructura metálica, de tal forma que entre dicho ensamble y la salida del conector del extremo proximal, quede a un metro de altura \pm 10 cm. Colocar el recipiente coleccionador a la salida del conector. Posteriormente, llenar la cámara de goteo a la mitad de su capacidad y abrir totalmente el regulador, hasta que el aire contenido en el equipo sea sustituido por la solución de glucosa. Regular la velocidad de goteo de 28 a 32 gotas/minuto. Transcurridos 15 minutos registrar la lectura de regulación (lectura inicial) y verificar, si es necesario volver a regular la velocidad de goteo.

Registrar lecturas de regulación de goteo a los 15, 30, 45 y 60 minutos subsecuentes.

7.4.4. Expresión de los Resultados

Todos los equipos probados deben cumplir con lo indicado en el capítulo 7.

7.5. Esterilidad

7.5.1. Resumen

Esta prueba se basa en la detección de formas viables de microorganismos en productos etiquetados como estériles, cuando el producto o la solución con la que se lava se inoculan en los medios de cultivo: caldo soya tripticaséina y medio fluido de tioglicolato y se incuban a temperaturas adecuadas para el crecimiento de bacterias (aerobias y anaerobias), hongos filamentosos y levaduras.

7.5.2. Reactivos, materiales y equipos

Los disolventes y reactivos deben ser grado reactivo, el agua empleada debe ser agua purificada (destilada o desionizada).

- Medio fluido de tioglicolato
- Caldo soya tripticaseína
- Agar soya tripticaseína
- Solución de peptona con polisorbato 80
- Solución de cloruro de sodio al 0,85%

7.5.3. Preparación y conservación de los medios de cultivo

Los medios de cultivo se preparan a partir de las formulaciones que se indican a continuación, o bien a partir de mezclas deshidratadas comerciales, que al prepararlas de acuerdo a las instrucciones del fabricante, deben tener las mismas o mejores propiedades nutritivas que las formulaciones correspondientes. Determinar el pH del medio y ajustarlo si es necesario con solución de ácido clorhídrico 1N o solución de hidróxido de sodio 1N, de tal manera que después de esterilizar el medio de cultivo tenga el pH requerido en cada caso. Distribuir en recipientes adecuados y esterilizar en autoclave a 394 K (121°C) durante el tiempo establecido en los estudios de validación del ciclo de esterilización correspondiente.

Después de esterilizar los medios de cultivo dejarlos enfriar a temperatura ambiente. Los medios de cultivo envasados en recipientes con cierre hermético pueden conservarse a una temperatura de 275 K a 298 K (2 °C a 25°C) hasta por un año siempre y cuando se pruebe su capacidad de promover el crecimiento (4.1) cada 3 meses. Si el medio está envasado en recipientes con cierre no hermético pueden conservarse a estas temperaturas hasta por un mes.

Confirmar la esterilidad de cada lote de medios de cultivo preparados, incubando una porción del lote durante 14 días a la temperatura especificada en la tabla 1 para cada uno de ellos.

7.5.3.1. Medio líquido de tioglicolato

L-Cistina	0,5 g
Cloruro de sodio	2,5 g
Dextrosa	5,5 g
Agar granulado con un contenido de humedad no mayor de 15%	0,75 g
Extracto de levadura soluble en agua	5,0 g
Digerido pancreático de caseína	15,0 g
Tioglicolato de sodio	0,5 g
o ácido tioglicólico	0,3 mL
Solución de resazurina de sodio	
1:1000 recién preparada	1,0 mL
Agua	1 000 mL
pH	7,1 ± 0,2 después de esterilizar

Mezclar los ingredientes excepto la solución de resazurina hasta que estén completamente disueltos en el agua, calentar si es necesario. Determinar el pH, ajustarlo si es necesario, calentar hasta ebullición de 1 a 2 minutos y filtrar en caliente si es necesario a través de papel filtro humedecido. Agregar la solución de resazurina de sodio, envasar en tubos adecuados, esterilizar. El medio presenta una zona superficial de color rosa debido a su oxidación, que no debe rebasar la tercera parte del volumen total del medio, si la coloración es mayor se puede calentar una sola vez en baño de agua hasta que la coloración desaparezca. Utilizar el medio cuando la coloración se restablezca a la décima parte del volumen total del medio.

7.5.3.2. Caldo soya tripticaseína

Digerido pancreático de caseína	17,0 g
Digerido papaínico de soya	3,0 g
Cloruro de sodio	5,0 g

Fosfato dibásico de potasio	2,5 g
Dextrosa	2,5 g
Agua	1 000 mL
pH	7,3 ± 0,2 después de esterilizar

7.5.3.3. Solución de peptona con polisorbato 80

Disolver 1 g de digerido péptico de tejido animal (peptona de carne) en 1000 mL de agua destilada, si es necesario filtrar, adicionar 1 mL de polisorbato 80, determinar el pH y ajustar si es necesario a pH 7,1 ± 0,1. Fraccionar en porciones de 100 mL y esterilizar.

7.5.3.4. Solución al 0,85% m/v de cloruro de sodio (para preparar las suspensiones de los microorganismos de prueba)

Disolver 8,5 g de cloruro de sodio en 500 mL de agua destilada, completar el volumen a 1000 mL con el mismo disolvente, mezclar y fraccionar en envases con 100 mL cada uno y esterilizar.

7.5.4. Equipo y materiales

7.5.4.1. Equipo

Autoclave calificada con ciclos de esterilización validados

Incubadoras ajustadas de 303 a 305 K (30 - 32°C) y de 293 a 298 K (20 - 25°C).

Campana de flujo laminar.

Equipo para filtración por membrana.

Termómetros calibrados

7.5.4.2. Materiales

Filtros membrana de 0,22 micrómetros de porosidad.

Filtros membrana de 0,45 micrómetros ± 0,02 micrómetros de porosidad, de 47 mm de diámetro, con una velocidad de flujo de 55 a 75 mL de agua/cm² de área filtrante por minuto, a una presión de 70 cm de mercurio y a 298 K (25°C).

Material de vidrio borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica

7.5.4.3. Microorganismos de prueba

<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633
<i>Bacteroides vulgatus</i>	ATCC 8482
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231
<i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 11437
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 9341
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027
<i>Aspergillus niger</i>	ATCC 16404

7.5.4.4. Prueba de promoción de crecimiento

Conservar a los microorganismos mediante métodos que permitan mantener sus características originales y prevenir su contaminación.

Preparar suspensiones que contengan de 10 a 100 UFC/mL, a partir de cultivos de 24 horas de cada uno de los microorganismos de prueba (Tabla 1), en tubos conteniendo el medio agar soya tripticaseína (o medio para antibióticos Núm. 1 o Agar BHI). Comprobar la concentración microbiana de las suspensiones mediante el Método de Vacío en Placa de Organismos Mesofílicos Aerobios (FEUM).

Determinar el % transmitancia de las suspensiones y considerar este valor para preparaciones futuras.

Cada lote de preparación de los medios de cultivo: líquido de tioglicolato y caldo soya tripticaseína debe someterse a la prueba de promoción de crecimiento: inoculando el medio de cultivo correspondiente con 1 mL de las suspensiones de los microorganismos de prueba, conteniendo de 10 a 100 UFC/mL, preparadas como se indica anteriormente e incubándolos en las condiciones especificadas en la Tabla 1.

La prueba es satisfactoria si se observa crecimiento microbiano dentro de un periodo de incubación no mayor de 5 días; la prueba se puede correr de manera simultánea a la de esterilidad, sin embargo si la prueba de promoción de crecimiento no es satisfactoria la de esterilidad se inválida.

7.5.5. Procedimiento

7.5.5.1. Condiciones de las pruebas

Efectuar las pruebas en aisladores o campanas de flujo laminar, ubicadas en áreas limpias, sujetas a control ambiental.

Los envases de las muestras deben desinfectarse antes de introducirlos al área de pruebas.

Todos los materiales en contacto con la muestra deben ser estériles.

Las pruebas no deben efectuarse bajo luz ultravioleta o en áreas tratadas con desinfectantes en aerosol.

El personal que realiza las pruebas debe portar uniforme estéril.

Paralelamente a los análisis de las muestras, efectuar pruebas blanco, como controles negativos.

7.5.5.2. Validación del método

Antes de realizar por primera vez la prueba de esterilidad a un producto, determinar la presencia de inhibidores microbianos mediante los siguientes procedimientos:

Preparar las suspensiones de los microorganismos de prueba conteniendo de 10 a 100 UFC/mL como se indica en el subinciso 7.5.4.4.

7.5.5.2.1. Validación del Método directo

Inocular cada uno de los medios de la prueba de esterilidad empleando los volúmenes de medio y la cantidad de muestra indicada en la Tabla 2, con 1 ml de la suspensión de cada uno de los microorganismos de prueba correspondientes, e incubar bajo las condiciones especificadas en la Tabla 1 durante por lo menos 7 días.

Repetir el procedimiento anterior con igual número de muestras conteniendo el volumen especificado de medio de cultivo y suspensión de microorganismos de prueba y omitir la muestra para emplear como control del crecimiento.

El crecimiento de los microorganismos de prueba en los envases conteniendo la mezcla del medio de cultivo del producto, debe ser visualmente comparable al control. Si la cantidad de producto tiene actividad bacteriostática o fungistática, establecer las proporciones del producto y del medio de cultivo de la siguiente manera: aumentar la cantidad de medio de cultivo y utilizar la cantidad indicada de producto hasta que no se presente desarrollo de los microorganismos. Si la cantidad especificada de producto es bacteriostática o fungistática en 250 mL de medio, disminuir la cantidad de producto hasta encontrar la cantidad que en 250 ml de medio no afecte el crecimiento de los microorganismos de prueba.

7.5.5.2.2. Validación del Método de filtración

Proceder de acuerdo al inciso anterior, emplear las cantidades especificadas de muestra, diluyente y medio de enjuague, inocular la cantidad establecida de cada uno de los microorganismos de prueba en cada porción final del medio enjuague de prueba y filtrar.

Para los controles de crecimiento proceder en la forma anterior, omitiendo la muestra.

El crecimiento de los microorganismos de prueba en cada una de las membranas debe ser comparable al de las membranas en las que se filtra únicamente el diluyente y medio enjuague inoculados.

Interpretación

El desarrollo típico del microorganismo debe observarse a la temperatura y en el tiempo indicado.

7.5.5.3. Selección del método

La prueba de esterilidad puede realizarse mediante dos métodos: Directo y de Filtración, sin embargo, los dispositivos médicos deben probarse por el método directo con excepción de los dispositivos tubulares, cuya superficie interior es definida como estéril.

7.5.5.4. Selección de la muestra

En la Tabla 2 aparece la cantidad mínima de muestras y de producto que debe analizarse, así como los volúmenes mínimos de cada uno de los medios de cultivo, en los que debe inocularse el producto dependiendo del método que se aplique.

7.5.5.5. Medios de cultivo y condiciones de incubación

A menos que en la norma específica del producto se indique otra condición, emplear los medios: Medio líquido de tioglicolato y caldo soya tripticaseína, incubar a [305.5 K a 308 K (32,5°C a 35°C) y 295.5 K a 298 K (22,5°C - 25°C)], respectivamente, durante un periodo mínimo de 14 días para el Método Directo y 7 días para el Método por Filtración.

Revisar diariamente los tubos de prueba y observar si existe crecimiento microbiano por la presencia de turbiedad. Cuando la muestra enturbia el medio de cultivo y la contaminación no puede determinarse visualmente, transferir a partir del tercero al séptimo día de incubación porciones representativas de cada tubo de la mezcla (muestra - medio de cultivo) al medio correspondiente.

7.5.6. Método directo

7.5.6.1. Equipos

Sumergir el número apropiado de unidades del artículo intacto, desensamblado o cortado, en un volumen de medio de cultivo suficiente para su inmersión completa, para asegurar que la parte interna de los dispositivos esté en contacto con el medio; a menos que en normas específicas de producto se indique otra cosa.

7.5.7. Método de filtración

Seleccionar los volúmenes de muestra y de medio de cultivo de acuerdo a la Tabla 2, incubar las muestras a las temperaturas y periodos indicados en el inciso 7.5.5.5.

7.5.7.1. Equipo de filtración

El equipo de filtración puede ser de dos tipos:

Unidades de materiales esterilizables a los que se les coloca la membrana antes o después de esterilizar y permiten remover la membrana con facilidad una vez concluida la filtración.

Sistemas de filtración cerrados que incluyen la membrana, a los que después de la filtración se les añaden los medios de cultivo.

Generalmente para pruebas de esterilidad se utiliza una membrana con una porosidad nominal de 0.45 micrómetros, 47 mm de diámetro con borde hidrofóbico.

Cuando se utilizan unidades de filtración, la membrana puede esterilizarse junto con la unidad, o colocarla en condiciones asépticas una vez esterilizada la unidad, en cualquier caso el proceso de esterilización no debe modificar sus características originales.

7.5.7.2. Equipos tubulares (en los que únicamente la superficie interior se define como estéril)

Seleccionar el número indicado de muestra en la tabla 2, a cada equipo hacer pasar asépticamente un volumen de la solución de peptona con polisorbato equivalente a 10 veces su capacidad. Recolectar la solución asépticamente y filtrar el volumen recuperado y proseguir con el procedimiento general.

7.5.8. Prueba testigo

Filtrar 100 mL de la solución anterior y correr una prueba testigo, paralela a las muestras por probar.

7.5.9. Expresión de resultados

Examinar todos los tubos en prueba a los tiempos y temperaturas establecidos.

Si no se observa turbiedad o crecimiento debidos a desarrollo microbiano, la muestra satisface la prueba de esterilidad.

Si se observa crecimiento microbiano pero existe evidencia de contaminación accidental o los tubos testigo están contaminados, se inválida esta primera prueba y se repite la prueba en las mismas condiciones con el mismo número de muestras.

Si en los tubos de la segunda prueba, se observa turbiedad o crecimiento debido a desarrollo microbiano, pero los tubos testigo no están contaminados, realizar una tinción de Gram, para detectar la morfología microscópica repetir la prueba de esterilidad con el doble de muestras y el procedimiento similar al de la primera prueba. Si no se observa turbiedad o crecimiento debidos a desarrollo microbiano al término del periodo de incubación de esta prueba, la muestra satisface la prueba de esterilidad.

Si se observa desarrollo microbiano en esta tercera prueba, realizar una tinción de Gram y si la morfología microscópica es la misma que en la anterior. La muestra no satisface la prueba de esterilidad (véase punto 9.4. y 9.8.).

Tabla 1.- Prueba de promoción de crecimiento

Medio de cultivo	Microorganismo		Temperatura de incubación
Medio fluido de tioglicolato	<i>Bacillus subtilis</i> o <i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6633 o ATCC 6538P	

Medio de cultivo	Microorganismo		Temperatura de incubación
	<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	
	<i>Bacteroides vulgatus</i> o <i>Clostridium sporogenes</i>	ATCC 8482 o ATCC 11437	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> o <i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 9027 o ATCC 9341	
Caldo soya tripticaseína	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	295,5 K \pm 2,5 K (22, 5 \pm 2,5°C)
	<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	
	<i>Aspergillus Níger</i>	ATCC 16404	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6538P	

Tabla 2.- Cantidad mínima de muestras de prueba en relación al tamaño del lote

Tamaño del lote	Número de muestras de prueba
No más de 100	10% o cuando menos 4
De 100 a 500	10 artículos
Más de 500	2% o cuando menos 20 artículos

Tabla 3.- Cantidad de muestra y medio de cultivo dependiendo del tipo de método

Tipo de muestra	Cantidad mínima de cada envase para cada medio	Volumen mínimo en mL del medio de cultivo	
		Método	
		Directo	Filtración
Algodón, gasa y ropa quirúrgica	500 mg	200 mL	NA [*]
Suturas y otros empaques individuales	El artículo completo	No más de 2000 mL	NA [*]
Otros dispositivos	Artículo completo (cortado en piezas o desensamblado)	No más de 2000 mL	NA [*]

* NA: No aplicable.

7.6. Pirógenos

7.6.1. Resumen

El método consiste en registrar el incremento de temperatura en conejos en respuesta a la presencia de agentes pirogénicos (principalmente endotoxinas bacterianas) en los dispositivos médicos sujetos a prueba, considerando, que la reacción fisiológica a estos agentes en el conejo, es similar a la del hombre.

7.6.2. Reactivos, materiales y equipos

Los disolventes y reactivos deben ser grado reactivo, el agua empleada debe ser recientemente destilada.

Cloruro de sodio RA

Agua libre de pirógenos

7.6.2.1. Preparación de los reactivos

El agua y los reactivos necesarios para enjuagar las muestras deben ser estériles el tiempo de esterilización debe ser el establecido en el proceso de validación del autoclave y libres de pirógenos. Para evitar resultados falsos positivos, a cada lote de preparación de diluyentes se le debe efectuar una prueba control de pirógenos.

7.6.2.1.1. Agua libre de pirógenos

Colectar agua recientemente destilada en un matraz libre de pirógenos, esterilizar en autoclave a 394 K (121°C). Verificar la ausencia de pirógenos en el agua, agregando 0.9 g de cloruro de sodio a 100 mL para obtener una solución salina isotónica e inyectar 10 mL /kg de peso a 3 conejos, de acuerdo a lo establecido en el capítulo.

7.6.2.1.2. Cloruro de sodio

Calentar el cloruro de sodio a 473 K (200°C) por lo menos durante 2 horas.

7.6.2.1.3. Solución salina

Disolver en un matraz, 9 g de cloruro de sodio en 1000 mL de agua. Esterilizar en autoclave a 394 K (121°C). Verificar la ausencia de pirógenos, inyectando 10 mL/kg de peso a 3 conejos, como se indica en el capítulo.

7.6.2.1.4. Materiales

Agujas y jeringas libres de pirógenos

Material de vidrio borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica

Material de vidrio, cuando el material se trata en el laboratorio someterlo a calor seco a 523 K (250°C) durante el tiempo establecido en la validación del proceso de despirogenización.

7.6.2.1.5. Equipo

Instrumentos calibrados para registro de temperaturas que aseguren una exactitud de 0,1°C, que alcancen la temperatura máxima en menos de 5 minutos.

7.6.2.1.6. Animales de prueba

Utilizar conejos adultos jóvenes, sanos de cualquier sexo, de la cepa Nueva Zelanda o similar, con un peso no menor de 1,500 kg, alimentados con una dieta balanceada libre de antibióticos.

Los animales deben alojarse en jaulas individuales. El área de alojamiento de los animales debe tener una temperatura controlada de 293 a 296 K (20 a 23°C) con una variación de ± 3 grados de la temperatura seleccionada, sin ruido o factores que exciten a los animales.

7.6.2.1.7. Area de pruebas

La prueba debe realizarse en un área separada designada específicamente para la prueba con condiciones ambientales similares a las de su alojamiento.

7.6.3. Procedimiento

7.6.3.1. Preparación y acondicionamiento de los animales de prueba (prueba de Sham)

Sujetar los animales de prueba con cepos que les permita adoptar la postura de descanso normal.

Antes de utilizar los conejos por primera vez, controlar su temperatura durante 3 días consecutivos, realizar todos los pasos de una determinación de pirógenos como se indica en el procedimiento, omitiendo la inyección.

Aislar los conejos de prueba, retirarles el alimento 18 horas antes del ensayo, permitirles sólo el acceso al agua. Registrar el peso de cada uno y colocarlos en cepos individuales. Evitar el ruido y cualquier factor que los excite.

Determinar la temperatura basal de cada animal, insertar el termómetro o la sonda en el recto del animal a una profundidad de no menos de 7.5 cm y tomar 2 lecturas cada 30 minutos, verificar que la variación no sea mayor de 0,2 grados, la última lectura es la temperatura basal.

Utilizar únicamente conejos cuya temperatura basal no varíe en más de 1 grado en la misma prueba, no deben usarse animales con una temperatura basal superior a 312.8 K (39,8°C) o menor de 311 K (38.5°C).

7.6.3.2. Preparación de la muestra

Probar 10 dispositivos, lavar con no menos de 40 mL de solución salina estéril y libre de pirógenos a una temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$, mantener en contacto la solución con el equipo no menos de una hora a temperatura ambiente, mezclar los lavados.

Inyectar 10 mL de la mezcla por kg de peso en la vena marginal de la oreja de 3 conejos dentro de un periodo no mayor de 10 minutos.

Registrar la temperatura de los animales a intervalos de 30 minutos durante las 3 horas subsecuentes, a la inyección.

Si la prueba es negativa, los conejos no deben someterse a una nueva prueba de pirógenos antes de 48 horas o de antes de 2 semanas si es positiva.

7.6.3.3. Expresión de resultados

A partir de la temperatura basal de cada conejo, calcular los incrementos posteriores a la inyección. Cuando se presente una disminución de temperatura, considerarla como un de cero.

Si ningún conejo muestra un incremento individual de 0,5 grados o mayor con respecto a su temperatura basal, la muestra cumple con los requerimientos de la prueba de pirógenos.

Si algún conejo muestra un incremento de temperatura de 0,5 grados o mayor, repetir la prueba con 5 conejos más.

Si no más de 3 de los 8 conejos muestran un incremento individual de 0,5 grados o mayor y si la suma de los incrementos individuales máximos no excede de 3.3 grados, la muestra cumple con los requerimientos de la prueba de pirógenos (véase 9.4.).

7.7. Oxido de Etileno Residual

7.7.1. Resumen

El método se basa en la determinación cuantitativa del óxido de etileno residual en aquellos materiales que han sido esterilizados con este gas, por medio de espectrofotometría.

7.7.2. Procedimiento

Efectuar de acuerdo a lo establecido en la Norma NMX-BB-092 (véase referencia en el capítulo 2).

7.7.3. Expresión de Resultados

La muestra no debe contener más de 25 ppm de óxido de etileno residual.

7.8. Prueba Intracutánea

7.8.1. Resumen

El método se basa en evaluar la respuesta biológica en la piel de los conejos a un material de prueba, con respecto a un control.

7.8.2. Espécimen de prueba

Seleccionar conejos blancos, sanos que no hayan sido utilizados en ninguna prueba, de piel delgada, que pueda rasurarse con facilidad y que esté libre de irritación o trauma mecánico.

7.8.3. Reactivos, materiales y equipo

7.8.3.1. Reactivos

- Agua inyectable
- Aceite vegetal (de sésamo o semilla de algodón)
- Polietilenglicol 400
- Solución de cloruro de sodio al 0,9%
- Alcohol etílico al 96%

7.8.3.2. Materiales

- Tijeras de acero inoxidable
- Agujas hipodérmicas calibre 15 G x 19 mm
- Mandril o estilete
- Agujas calibre 26G con long. de 1,905 o 2,540 cm (¾ o 1 pulg.)
- Jeringas
- Rasuradora
- Recipientes de extracción (*)
- Tubos con tapón roscado
- Vaso de precipitados.

7.8.3.3. Equipo

Horno de preferencia un modelo de circulación forzada con una temperatura de operación en el intervalo de 323 K a 343 K (50°C a 70°C) o un autoclave de vapor con una temperatura de 394K (121°C).

Utilizar recipientes como: Ampulas o tubos de ensayo para cultivo de vidrio tipo I, con tapón de rosca, con un forro elastomérico adecuado, el cual debe estar completamente protegido con un disco sólido inerte de 50 a 75 mm de espesor y que puede fabricarse con una resina de politetrafluoretileno.

7.8.4. Preparación de la muestra

Seleccionar y subdividir la muestra en porciones, como se indica en la siguiente tabla:

Tabla 1.- Superficie de la muestra a probar ⁽¹⁾			
Forma de Plástico	Espesor	Cantidad de Muestra por cada 20 mL de Medio de Extracción	Subdivisiones

Forma de Plástico	Espesor	Cantidad de Muestra por cada 20 mL de Medio de Extracción	Subdivisiones
Película u Hoja	< 0,5 mm	El equivalente a un área de 120 cm ² de la superficie total (suma del área de cada lado de la muestra)	Tiras de aprox. 5 x 0,3 cm
	0,5 - 1 mm	El equivalente a un área de 60 cm ² de la superficie total (suma del área de cada lado de la muestra)	Tiras de aprox. 5 x 0,3 cm
Tubos	< 0,5 mm (pared)	Longitud (en cm) equivalente a un área de 120 cm ² de la superficie total (área del diámetro interno + el área del diámetro externo)	Secciones de aprox. 5 x 0,3 cm
	0,5 a 1 mm (pared)	Longitud (en cm) equivalente a un área de 60 cm ² de la superficie total (área del diámetro interno + el área del diámetro externo)	Secciones de aprox. 5 x 0,3 cm
Planos, Tubulares y Moldeados	> 1 mm	El equivalente a 60 cm ² de la superficie total (todas las superficies expuestas combinadas)	Piezas de aprox. 5 x 0,3 cm
Elastómeros	> 1 mm	El equivalente a 25 cm ² de la superficie total (todas las superficies expuestas combinadas)	No se subdivide ⁽²⁾

(1) Cuando la superficie del área no puede ser determinada debido a la configuración del espécimen, usar 0,1 g del elastómero o 0,2 g del plástico u otro polímero por cada mL del fluido extractante.

(2) Las piezas elastoméricas moldeadas deben ser evaluadas intactas.

Retirar las partículas sueltas de la muestra como sigue:

Colocar la muestra subdividida en una probeta graduada de vidrio de 100 mL y añadir aproximadamente 70 mL de agua inyectable. Agitar aproximadamente por 30 segundos y decantar, repetir este paso, secar, aquellas piezas preparadas para la extracción con aceite vegetal en un horno a una temperatura que no exceda 323 K (50°C).

NOTA: No limpiar el plástico con tela, ni lavar o enjuagar con disolventes orgánicos o detergentes.

Colocar una muestra de plástico, preparada adecuadamente en un recipiente de extracción. Añadir 20 mL del medio de extracción apropiado de acuerdo a la siguiente tabla:

Clase de plástico			Medio de extracción
IV	V	VI	
X	X	X	Solución de Cloruro de sodio al 0,9%
X	X	X	Solución de alcohol 1 en 20 en solución cloruro de sodio al 0,9%
-	X	X	Polietilenglicol 400
X	-	X	Aceite vegetal (de sésamo o de semilla de algodón)

Extraer en autoclave a 394 K (121°C) durante 60 minutos, en horno a 343 K (70°C) por 24 horas a 323 K (50°C) durante 72 horas. Dejar el tiempo necesario para que el líquido dentro del recipiente alcance la temperatura de extracción.

Las condiciones de extracción no deben en ninguna instancia producir cambios físicos tales como fusión o licuefacción de las piezas de plástico ya que estos cambios provocan una disminución del área superficial. Puede tolerarse una ligera adherencia entre las piezas.

Si se utilizan tubos de cultivo para extracciones con aceite vegetal en autoclave, sellar los tapones de la rosca con una cinta testigo para esterilizar.

Dejar enfriar los recipientes a una temperatura no menor de 295 K (22°C) agitar vigorosamente durante varios minutos y decantar cada extracto inmediatamente en forma aséptica dentro de un vaso de precipitado seco y estéril. Almacenar los extractos a una temperatura entre 295 y 303 K (22°C y 30°C) y no utilizarlos para pruebas después de 24 horas.

7.8.5. Preparación del blanco

Colocar individualmente en un recipiente de extracción 20 mL de polietilenglicol 400 como medio de extracción de acuerdo a lo indicado en la tabla siguiente:

No. DE GRUPO	EXTRACTO: E BLANCO: B	MEDIO DE EXTRACCION	DOSIS POR kg	VIA DE ADMINISTRACION	VEL. DE INYECCION mL/s
5	E	Polietilenglicol 400	10 g	Intracutánea	----
6	B				

7.8.6. Procedimiento (véase 9.8, inciso a).

El día de la prueba rasurar completamente la piel del lomo del animal, hacia ambos lados de la columna vertebral, sobre un área de prueba suficientemente larga. Evitar la irritación o el trauma mecánico. Retirar el pelo suelto por medio de vacío.

Si es necesario, limpiar la piel suavemente con alcohol diluido y secarla antes de inyectar. Antes de llenar la jeringa con las dosis de inyección, agitar cada extracto vigorosamente para asegurar la distribución completa de la materia extraída.

Diluir cada gramo del extracto de la muestra preparada con polietilenglicol 400 y su blanco correspondiente con 7,4 volúmenes de solución de cloruro de sodio al 0,9 %, para obtener una solución que contenga una concentración de aproximadamente 120 mg de polietilenglicol 400 por mililitro.

Inyectar intracutáneamente 0,2 mL de cada extracto de muestra, en 5 sitios sobre uno de los lados de cada uno de estos conejos. En forma semejante inyectar 0,2 mL del blanco correspondiente en 5 sitios del otro lado de cada conejo.

Examinar los sitios de inyección a las 24, 48 y 72 horas después de la inyección para detectar evidencia de reacción tisular como eritema, edema y escaras.

Para facilitar el examen tratar la piel suavemente con alcohol diluido y rasurar la piel si es necesario. Valorar las observaciones sobre una escala numérica para el extracto de la muestra y el blanco respectivamente, de acuerdo a la siguiente tabla:

Eritema y formación de escaras	Valor
eritema ausente	0
eritema ligero (escasamente perceptible)	1
eritema bien definido	2
eritema de moderado a severo	3
eritema severo (enrojecimiento intenso) a formación ligera de escaras (daño intenso)	4
Formación de edema	Valor
edema ausente	0
edema muy ligero (escasamente perceptible)	1
edema ligero (bordes del área bien definidos por inflamación)	2
edema moderado (inflamación aproximada de 1 mm)	3
edema severo (inflamación mayor a 1 mm que se extiende más allá del área de exposición)	4

7.8.7. Expresión de resultados

La muestra cumple con las especificaciones de la prueba si el promedio de reacciones de la muestra no es significativamente mayor que el promedio de reacción del blanco.

Si el resultado es dudoso repetir la prueba en tres conejos más con extractos preparados recientemente.

Las especificaciones de la prueba se cumplen, si en la prueba de repetición el promedio de reacción para el extracto de la muestra, no es significativamente mayor que el promedio de reacción para el blanco.

7.9. Prueba de Inyección Sistémica

7.9.1. Resumen

El método se basa en la comparación de la respuesta biológica que presentan ratones tratados con los extractos de la muestra y los ratones tratados con el blanco.

7.9.2. Animales de prueba

Utilizar ratones blancos, sanos que no hayan sido utilizados previamente con un peso entre 17 y 23 g de una misma cepa y ofrecer a satisfacción agua y alimento de composición conocida para animales de laboratorio

7.9.3. Reactivos, materiales y equipos

Debe cumplir con lo establecido en 7.8.3

7.9.4. Preparación de la muestra

Debe cumplir con lo establecido en el subinciso 7.8.4

7.9.5. Preparación del blanco

Debe cumplir con lo establecido en el subinciso 7.8.5

7.9.6. Procedimiento

Seleccionar 40 ratones y separarlos en 8 grupos de 5 ratones cada uno. Pesarse y marcar cada uno de los animales de cada grupo de prueba. Agitar cada extracto vigorosamente antes de separar cada dosis de inyección, para asegurar la completa distribución de la materia extraída.

Inyectar cada uno de los animales con los extractos de muestras y blanco por la vía de administración y dosis que corresponda al peso del animal de acuerdo a la tabla siguiente, excepto el extracto obtenido con polietilenglicol 400 y su blanco correspondiente que deben diluirse con 4,1 volúmenes de solución de cloruro de sodio al 0,9% para obtener una solución con una concentración de aproximadamente 200 mg de polietilenglicol 400 por mililitro (véase 9.8., inciso b).

Tabla 5.- Dosis y vía de administración del blanco, muestra problema y medios de extracción utilizados					
No. de Grupo	Extracto E: Blanco: B	Medio de Extracción	Dosis por kg	Vía de Administración	Vel. de Inyección mL/seg
1	E	Solución de Cloruro de sodio al 0,9 %	50 mL	I.V.	0,1
2	B				
3	E	Solución de alcohol 1 en 20 en solución de cloruro de sodio al 0,9 %	50 mL	I.V.	0,1
4	B				
5	E	Polietilenglicol 400	10 g	I.P.	---
6	B				
7	E	Aceite vegetal (sésamo o de semilla de algodón)	50 mL	I.P.	---
8	B				

Observar los animales inmediatamente después de la inyección y a las 4, 24, 48 y 72 horas posteriores.

7.9.7. Expresión de resultados

Si durante su periodo de observación ninguno de los animales tratados con los extractos de la muestra presenta una reacción significativamente mayor que los animales tratados con el blanco, la muestra cumple con las especificaciones de la prueba.

Si alguno de los animales tratados con la muestra presenta ligeros síntomas de toxicidad y no más de uno de los animales muestra síntomas severos de toxicidad o muere, repita la prueba utilizando grupos de diez ratones cada uno. En la prueba de repetición las especificaciones de la prueba se cumplen si ninguno de los animales tratados con la muestra presenta una reacción significativamente mayor que la observada en los animales tratados con el blanco.

7.10. Metales pesados para plásticos

7.10.1. Resumen

El método se basa en la determinación del contenido de metales pesados, mediante la comparación de la coloración de un estándar de referencia con el de la solución de la muestra.

7.10.2. Reactivos, Materiales y Equipo**7.10.2.1. Reactivos**

- Detergente neutro para lavar material de vidrio
- Solución de potasa alcohólica al 20 % o mezcla crómica
- Acetona
- Cloruro de metileno
- Etanol al 96 %
- Solución de ácido acético 1 N
- Solución de hidróxido de amonio 6 N
- Sulfuro ferroso
- Acido nítrico
- Nitrato de plomo
- Agua destilada
- Acido clorhídrico

7.10.2.2. Materiales

- Recipiente de plástico para lavado de material de vidrio
- Probeta graduada de 250 mL de vidrio tipo I, con tapón de vidrio esmerilado
- Botella de color ámbar de 250 mL
- Pipetas volumétricas de 2, 5, 10 y 20 mL
- Pipeta graduada de 10 mL
- Tubos Nessler de 50 mL
- Papel indicador de pH de rango 0-7
- Navaja de un filo
- Matraz Erlenmeyer

7.10.2.3. Equipo e instrumentos

- Autoclave que mantenga una temperatura de $394^{\circ}\text{K} \pm 5^{\circ}$ ($121^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$)
- Regla metálica
- Termómetro
- Parrilla eléctrica
- Balanza analítica
- Baño María
- Campana de extracción

7.10.3. Preparación del material e instrumentos**7.10.3.1. Limpieza del material de vidrio**

Aplicar un lavado general al material de vidrio a utilizar, con una solución de detergente neutro recomendada para este tipo de material.

Si después del lavado general, en el material de vidrio permanecieran contaminantes que se manifiestan por la presencia de residuos o que no se forme una capa continua de agua (superficie humedecida uniformemente) será necesario sumergir el material en una solución de potasa alcohólica o de mezcla crómica, en un periodo de 10 a 15 minutos.

Posteriormente sacar cuidadosamente el material sumergido en la solución ácida y aplicarle nuevamente un lavado general.

7.10.3.2. Limpieza de los instrumentos

Limpiar adecuadamente los instrumentos de corte sucesivamente con acetona y cloruro de metileno, con el propósito de eliminar residuos grasos, inmediatamente antes de subdividir la muestra.

NOTA: Los recipientes y equipos auxiliares no requieren estar estériles.

7.10.4. Preparación de la muestra

Utilizar una porción rectangular de la muestra equivalente a 120 cm² de superficie total de área (ambos lados combinados) por cada 20 mL del medio extractante y subdividirla en tiras de aproximadamente 3 mm de ancho y 50 mm de largo y transferirla a una probeta graduada de vidrio tipo I de 250 mL con tapón esmerilado; agregar 150 mL de agua destilada, agitar la muestra durante 30 segundos, desechar el líquido y repetir la operación. Posteriormente, transferir la muestra al recipiente de extracción adecuado y agregar la cantidad requerida de medio extractante, calculada en base a emplear 20 mL del medio de extracción por cada 120 cm² del material. Extraer por calentamiento en Baño María durante 24 horas a 343 K (70°C). Enfriar a temperatura no menor de 293 K (20°C) y decantar el líquido de extracción a un recipiente limpio y seco; mantener herméticamente cerrado antes de su uso.

7.10.5. Preparación de soluciones de trabajo

7.10.5.1. Solución saturada de sulfuro de hidrógeno

Efectuar la preparación en una campana de extracción, poner sulfuro ferroso más agua fría, más ácido clorhídrico en un matraz y conectar a otro matraz que contenga agua destilada, a través de un tubo en "U" permitiendo que burbujee hasta la saturación de la solución.

7.10.5.2. Solución de nitrato de plomo

Disolver 159,8 mg de nitrato de plomo en 100 mL de agua, a la que previamente se le agregó 1 mL de ácido nítrico, enseguida diluir con agua hasta 1000 mL. Cada mL de esta solución contiene 100 microgramos de plomo.

7.10.5.3. Solución estándar de plomo

Esta solución debe prepararse el mismo día que se usa. Diluir 10 mL de la solución de nitrato de plomo con agua hasta 100 mL. Cada mL de esta solución estándar de plomo contiene el equivalente a 10 microgramos de plomo.

Preparar una solución de comparación sobre una base de 100 microgramos de la solución estándar de plomo por cada gramo de la sustancia que va a ser evaluada conteniendo el equivalente a una parte de plomo por millón de partes de la sustancia que va a ser evaluada.

7.10.6. Procedimiento

Pipetear 20 mL del extracto de la muestra preparada en el subinciso 7.10.4., dentro de uno de los dos tubos para comparación de color de 50 mL, filtrar si es necesario. Ajustar el pH entre 3,0 y 4,0 con ácido acético 1 N o con hidróxido de amonio 6 N, usando papel indicador de pH de rango corto como indicador externo. Diluir con agua destilada hasta aproximadamente 35 mL y mezclar.

En el segundo tubo para comparación de color, pipetear 2 mL de la solución estándar de plomo y añadir 20 mL de agua. Ajustar el pH entre 3,0 y 4,0 con ácido acético 1N o hidróxido de amonio 6N, usando papel indicador de pH de rango corto como indicador externo. Diluir con agua hasta aproximadamente 35 mL y mezclar.

Añadir 10 mL de la solución saturada de sulfuro de hidrógeno (recientemente preparada) a cada tubo, diluir con agua hasta 50 mL, mezclar y dejar transcurrir 10 minutos; posteriormente, comparar el tubo que contiene el extracto de la muestra con el tubo que contiene la solución estándar de plomo, observándolos desde arriba hacia el fondo, sobre una superficie de color blanco y observar.

7.10.7. Expresión de Resultados

Cualquier coloración café producida dentro de los 10 minutos posteriores a la prueba, en el tubo que contiene el extracto preparado de la muestra, no debe exceder a la coloración del tubo que contiene la solución estándar de plomo en más de 1 ppm para plásticos

7.11. Límites de acidez y alcalinidad

7.11.1. Resumen

El método se basa en la determinación de la variación del pH con respecto a un blanco de referencia.

7.11.2. Reactivos, materiales y equipo

7.11.2.1. Reactivos

- Agua purificada para inyecciones
- Solución de Tashiro
- Solución estándar de NaOH = 0,01 molar
- Solución estándar de HCl = 0,01 molar
- Alcohol isopropílico

7.11.2.2. Materiales

- Matraz Kitasato de 500 mL
- Vasos de precipitado de 250 mL
- Tubo de elastómero de silicón
- Pipeta graduada de 1 mL
- Navaja de un filo
- Escalímetro metálico

7.11.2.3. Equipo

- Termómetro
- Baño María
- Bomba peristáltica

7.11.3. Preparación del extracto (S₁)

Hacer un sistema de circulación cerrado con tres equipos estériles y el matraz Kitasato hervido.

Adaptar en el matraz un termostato que mantenga la temperatura del líquido a una temperatura de $310\text{ K} \pm 1\text{ K}$ ($37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$).

A continuación hacer circular a través del sistema 250 ml de agua purificada para inyecciones durante 2 horas a una velocidad de 1 L/h, mediante el uso de una bomba peristáltica, adaptando tubos de elastómero de silicón, tan cortos como sea posible, donde sea necesario. Colectar toda la solución en un vaso de precipitados y permitir su enfriamiento.

7.11.4. Procedimiento

Para la titulación de la acidez o alcalinidad, debe usarse el extracto (S₁). Añadir 0,1 mL de solución Tashiro a 20 mL de la solución extracto (S₁) en un matraz para titulación. Si el color de la solución resultante es violeta, titular con una solución estándar de NaOH = 0,01 molar; y si es verde con una solución estándar HCl = 0,01 molar hasta que el color gris aparezca.

7.11.5. Expresión de resultados

No debe usarse más de 1 mL de cualquiera de las dos soluciones volumétricas estándar, para el cambio al color gris.

7.12. Contenido de partículas

7.12.1. Resumen

El método se basa en la medición y recuento de partículas separadas por filtración a través de un filtro de membrana, en materiales de curación. El filtro de membrana se examina a través de un microscopio y se cuentan las partículas de acuerdo a su tamaño, utilizando un retículo calibrado.

7.12.2. Aparatos y equipo

- Microscopio

Con una resolución adecuada para determinar el tamaño de partículas hasta de 1 µm y producir un campo plano de observación.

Las combinaciones ópticas recomendadas son las siguientes:

Amplificación	Ocular	Objetivo
50 X	10 X	5 X
100 X	10 X	10 X
200 X	10 X	20 X

Pueden utilizarse combinaciones, objetivo ocular similares que proporcionen ampliaciones de 50 X ± 10 X; 100 X ± 10 X y 200 X ± 20 X.

- Platina

Con capacidad para recorrer totalmente el área efectiva de filtración, ver subinciso 7.12.8.

- Micrómetro del portaobjetos

Con subdivisiones de 0.1 mm x 0.01 mm

- Fuente de Iluminación

Fuente de iluminación externa que proporcione alta densidad variable y de incidencia oblicua (diagonal).

- Retículos

Con marcas de referencia que puedan calibrarse para proporcionar las siguientes dimensiones:

Amplificación	Tamaño, µm	Tolerancia, µm
200 X ± 20 X :	5	± 0.8
	15	± 1.2
100 X ± 10 X :	15	± 1.5
	25	± 2.0
50 X ± 10 X :	50	± 2.5
	100	± 5.0

- Contador

Registrador de operación manual para el conteo de partículas.

- Campana de Flujo Laminar Horizontal

- Membranas Filtrantes con una porosidad de 0.43 µm a 0.47 µm

- Unidad Filtrante (ver figura 4 y subinciso 7.12.8.)

Integrada por un embudo con tapa (A) y un portafiltro (C) entre los cuales se coloca la membrana filtrante (D), ensamblados por medio de una pinza de presión (E). Esta unidad se coloca sobre un matraz Kitasato (B).

7.12.3. Condiciones de la prueba

Durante la prueba deben utilizarse guantes que no liberen partículas y que no tengan lubricante en polvo (talco).

Todo el material que se utilice debe ser limpio y libre de partículas, lavado sucesivamente con una solución de detergente caliente, agua caliente, agua a temperatura ambiente y alcohol isopropílico.

Estas soluciones deben aplicarse como un chorro a presión recorriendo el objeto de arriba hacia abajo, mientras se sostiene en posición vertical, dirigiendo el chorro de agua desde el interior hacia el exterior.

El agua para la prueba y los lavados debe filtrarse a través de una membrana de porosidad de 0.43 µm a 0.47 µm.

Después de enjuagar con alcohol isopropílico, dejar secar los objetos en la corriente de la campana de flujo laminar.

Se recomienda realizar la prueba en un área con temperatura de laboratorio, presión positiva y con flujo de aire de 213.3 m/min. a 335.2 m/min. (70 ft/min a 100 ft/min).

La prueba debe efectuarse en campana de flujo laminar.

Antes de la prueba verificar la limpieza del aire.

El retículo debe estar calibrado en cada amplificación por comparación de las divisiones de referencia indicadas en el subinciso 7.12.2, con el rayado sobre el micrómetro. En el subinciso 7.12.8, se indica el proceso de calibración detallado y una discusión de errores.

7.12.4. Montaje del equipo filtrante

Mediante unas pinzas, sacar de su envase una membrana reticulada, mantenerla en posición vertical, lavarla por ambos lados; primero por la cara reticulada y después por la otra cara, aplicando un chorro de agua a presión de arriba hacia abajo por toda la superficie para arrastrar las partículas en forma descendente.

Colocar la membrana sobre la base del portafiltras con el lado reticulado hacia arriba e instalar el embudo filtrante, cuidando de no deslizar la membrana con el embudo, sujetar con las pinzas ambas unidades. Invertir la unidad ya ensamblada y lavar el interior del embudo con un chorro de agua a presión durante aproximadamente 10 segundos. Dejar escurrir el agua y colocar la unidad ensamblada sobre el matraz Kitasato. Ver figura 4.

7.12.5. Procedimiento

Extraer 10 equipos de sus envases primarios y hacer pasar por separado a través de cada uno de ellos agua a presión de acuerdo a las siguientes condiciones:

Volumen del dispositivo, mL	Volumen mínimo de descarga, ml	Volumen mínimo de flujo, mL/min.
Menos de 400	400	500
Más de 400	10 veces el volumen del dispositivo	500

El agua que pasa a través del dispositivo debe descargarse sobre la parte superior del embudo, dejar reposar durante un minuto y filtrar con ayuda de vacío, eliminar lentamente el vacío y lavar las paredes interiores del embudo con 25 mL de agua a presión, de tal manera que cualquier partícula que se encuentre sobre las paredes caiga dentro del filtro. Evitar dirigir el chorro de agua sobre la superficie de la membrana filtrante, cuando deje de haber turbulencia, aplicar vacío al sistema para filtrar. Quitar con cuidado la sección superior del equipo filtrante manteniendo el vacío.

Suspender el vacío y con unas pinzas retirar la membrana, colocarla sobre una caja de Petri de vidrio previamente lubricada con silicón o petrolato, para ayudar a mantener la membrana extendida y fija. Dejar secar la membrana manteniendo la caja de Petri ligeramente abierta. Colocar cuidadosamente la caja de Petri, sin tapa, sobre la platina metálica, ajustar la lámpara y el microscopio para obtener la máxima definición de las partículas.

Utilizando una amplificación de 50 X o menor efectuar un barrido de la superficie de la membrana para asegurarse que la distribución de las partículas sea homogénea (*). Utilizar el microscopio y el retículo recomendados considerando como mínimo un área de 20 cuadros para efectuar el recuento en la membrana de partículas que estén entre 5 a 24 µm, 25 a 49 µm, 50 a 100 µm y mayores de 100 µm. Considerar sólo las partículas que estén dentro del área de filtración. Para el caso de recuento de fibras debe considerarse el área efectiva total de filtración. Registrar el número de cuadros utilizados y determinar el área en mm².

Determinar el área efectiva total de filtración en mm², de acuerdo al subinciso 7.12.8. Retículos recomendados para los tamaños de partículas de:

- a) 50 µm a 100 µm o mayores a 50 X
- b) 25 µm a 49 µm a 100 X

(*) Cuando la distribución de las partículas no sea homogénea, deben contarse por medio del microscopio, todas las partículas del área efectiva de filtración total.

c) 15 µm a 24 µm a 100 X

d) 5 µm a 14 µm a 200 X

Membrana de fondo o testigo

Realizar la determinación de fondo o testigo, utilizar el procedimiento antes descrito, sin incluir los equipos a evaluar.

Los límites máximos de partículas para la membrana de fondo o testigo son los siguientes:

Clase	Tamaño (µm)	Cantidad máxima de partículas por equipo
I	25 a 50	≤5
II	50 a 100	1
III	Mayores de 100	0

Si la membrana del fondo o testigo excede los límites máximos permisibles, debe repetirse el procedimiento hasta garantizar que el sistema de filtración cumpla las especificaciones establecidas.

7.12.6. Cálculos

En cada equipo evaluado, para cada tamaño de partícula, restar a la cuenta total obtenida, la cuenta total obtenida en el testigo y dividir entre 10 para obtener la cantidad máxima de partículas por equipo.

7.12.7. Expresión de Resultados

Debe cumplir con los límites máximos establecidos a continuación:

Clase	Tamaño (µm)	Cantidad máxima de partículas por equipo
I	25 a 50	≤100
II	50 a 100	≤20
III	Mayores de 100	0

7.12.8. Procedimientos de calibración

Los procedimientos descritos en este subinciso han demostrado ser satisfactorios para la calibración dentro de las tolerancias requeridas por el método y no deben considerarse obligatorios.

Procedimientos alternativos son igualmente aceptables, si proporcionan resultados equivalentes.

Calibración de retículos

Usualmente no es posible calibrar directamente las referencias a usar dentro de la tolerancia requerida del método, debido a la limitación del micrómetro (divisiones más pequeñas de 10 µm), por lo que es necesario calibrar cualquier múltiplo de µm y calcular el tamaño de referencia más pequeño, no medible.

Calibración del área efectiva del filtro

El área efectiva del filtro cubierta con las partículas a contarse, depende del área del embudo de filtración, pero no es idéntico, puesto que una cantidad pequeña de partículas generalmente se deposita debajo de las paredes del embudo.

En el filtrado de dispositivos muy sucios puede ser posible medir el área directamente en la mayoría de los filtros, sin embargo en otros dispositivos, se requiere de una referencia simulada, para la cual hay que dispersar una pequeña cantidad de un pigmento tal como óxido de hierro en una muestra del flujo a probar.

Para llevar a cabo la calibración el área efectiva del filtro, determinar el promedio de los diámetros medidos en 20 embudos y calcular el área.

Es necesario determinar exactamente el área efectiva del filtro cuando se utiliza el método para propósitos de arbitraje, pueden hacerse algunos cortes cuando va a utilizarse para propósitos de control de calidad. Una vez conocida el área efectiva del filtro a utilizar, se encontrará que todos los embudos tienen una variación en promedio del 6% al 7%.

7.13. Índice Hemolítico**7.13.1. Resumen**

El método se basa en la interacción de los grupos funcionales hemo con los materiales de cada parte del equipo.

7.13.2. Reactivos, materiales y equipo**7.13.2.1. Reactivos**

- Sangre fresca tomada de un conejo en ayunas.
- Agua inyectable que debe cumplir con lo especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Véase 9.4., inciso b).
- Solución estéril de cloruro de sodio al 0.9% que debe cumplir con lo especificado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

7.13.2.2. Materiales

- Pipeta graduada
- Tubos de ensaye con tapón
- Matraces Erlen Meyer de 500 mL con tapón
- Tijeras de acero inoxidable
- Perlas de cristal

7.13.2.3. Equipo

- Autoclave de vapor con una temperatura de 394 K (121°C)
- Termómetro

7.13.3. Preparación de la solución de prueba (A) y blanco de la solución(A)

Cortar el espécimen de prueba en partes homogéneas de menor curvatura y preferentemente del mismo espesor y coleccionar piezas hasta reunir un área de superficie de aproximadamente 1,800 cm² cuando el espesor es de 0,5 mm o menor o aproximadamente 900 cm² cuando el espesor es mayor de 0,5 mm y subdividir en tiras de aproximadamente 0,5 mm de anchura por 5 cm de longitud. Lavar y enjuagar las tiras con solución de detergente neutro y agua para inyecciones sucesivamente, posteriormente secar bajo condiciones asépticas a temperatura ambiente. Transferir las tiras a un contenedor de vidrio resistente de aproximadamente 500 mL y añadir 300 mL de solución salina fisiológica. Sellar la abertura con un tapón adecuado. Calentar en autoclave a 394 K (121°C) durante una hora, y posteriormente, poner fuera del contenedor de vidrio y permitir su enfriamiento a temperatura ambiente. La solución obtenida de esta manera es usada como la solución de prueba (A). El blanco de la solución (A) es preparado de la misma manera.

7.13.4. Procedimiento

Verter la sangre en un tubo de ensayo estéril con perlas de vidrio estériles y agitar cuidadosamente durante dos minutos para desfibrinar la sangre. Posteriormente adicionar 0,1 mL de la sangre desfibrinada a la solución (A) y permitir a la mezcla permanecer a 310 K (37°C) durante 24 horas; de la misma manera, realizar el blanco de prueba, usando 10 mL del blanco de la solución (A). Transcurrido este tiempo observar cuidadosamente.

7.13.5. Expresión de resultados

No debe observarse la presencia de hemólisis.

7.14. Análisis dimensional de la malla del filtro**7.14.1. Resumen**

El método se basa en verificar dimensionalmente el tamaño de la abertura de la malla.

7.14.2. Equipo e instrumentos

- Comparador óptico dimensional
- Lente con una resolución de 20X

7.14.3. Procedimiento

Desprender el filtro de la cámara de goteo del equipo.

Colocar el lente de 20X en el comparador dimensional, posteriormente, posicionar el filtro en el portaobjetos del comparador y alinearlos correctamente y determinar las dimensiones de los orificios de la malla en el eje de las "X" y en el eje de las "y"; obtener las dimensiones de 8 orificios como mínimo por cada filtro y obtener un promedio.

7.14.4. Expresión de resultados

El promedio de las áreas de los orificios de la malla, no debe ser mayor de 0.049mm².

7.1.5. Resistencia entre uniones (ensambles)

7.15. Resumen

El método se basa en la aplicación de un peso muerto sobre cada una de las uniones del equipo, para evaluar su resistencia.

7.15.2. Materiales

- Masa de 1500 g - 1600 g con una mordaza en la parte superior
- Dispositivo para amortiguar la caída de la masa
- Estructura metálica con dispositivo de sujeción

7.15.3. Equipos o Instrumentos

Cronómetro

7.15.4. Procedimiento

Extraer el equipo del envase primario, teniendo cuidado de no maltratarlo y retirar los protectores de la bayoneta y del conector macho. A continuación sujetar firmemente la base de la cámara de goteo al dispositivo de sujeción de la estructura metálica, permitiendo que la sección restante de equipo cuelgue libremente en toda su longitud; colocar debajo del equipo a probar el dispositivo para amortiguar.

En el extremo opuesto (conector macho) sujetar la masa por medio de la mordaza de ésta, soltar la masa teniendo cuidado de no dejarla caer bruscamente y al mismo tiempo accionar el cronómetro. Transcurridos 15 segundos inspeccionar visualmente el equipo.

Proceder del mismo modo, con los demás equipos a probar.

7.15.5. Expresión de Resultados

Cada una de las uniones debe soportar el peso sin desprenderse o romperse.

7.16. Prueba para determinar la conicidad en conectores cónicos tipo Luer rígidos y semirrígidos (macho y hembra).

7.16.1. Resumen

El método se basa en la verificación de la conicidad de los conectores macho y hembra por medio de un comparador óptico.

7.16.2. Equipos y materiales

- Comparador óptico
- Dispositivo de sujeción
- Cortadora

7.16.3. Preparación de muestras

- Los conectores no requieren acondicionamiento antes de ser medidos.

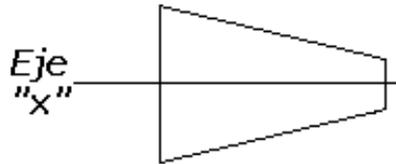
7.16.4. Procedimiento

7.16.4.1 Conectores cónicos tipo Luer macho

- Colocar el conector macho en el dispositivo de sujeción adecuado para poder centrarlo en él la pantalla del comparador óptico.

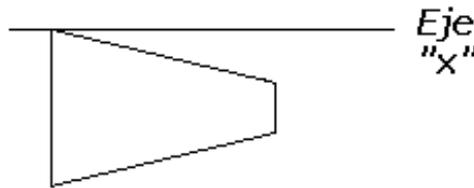
- Antes de efectuar cualquier medición, ubicar en ceros el indicador numérico de grados (ángulos).

- Cuando la imagen esté perfectamente enfocada alinear el conector macho con respecto a su eje "x" (véase esquema 1).



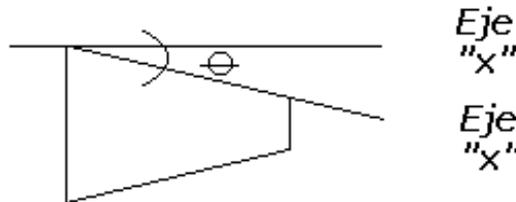
Esquema 1

- Para medir el ángulo θ colocar (alinear) el eje "x" en la parte superior del conector (véase esquema 2).



Esquema 2

- Realizar la medición del ángulo θ , girando el eje "x" hasta el borde del conector (véase esquema 3).



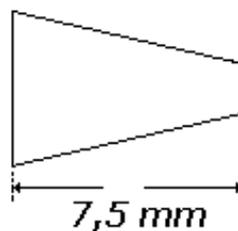
Esquema 3

- Tomar la lectura del ángulo θ y calcular la conicidad, por medio de la siguiente fórmula.

$$\text{Conicidad} = 6\theta / 1,718 (\%)$$

9.16.4.2. Conectores cónicos tipo Luer hembra

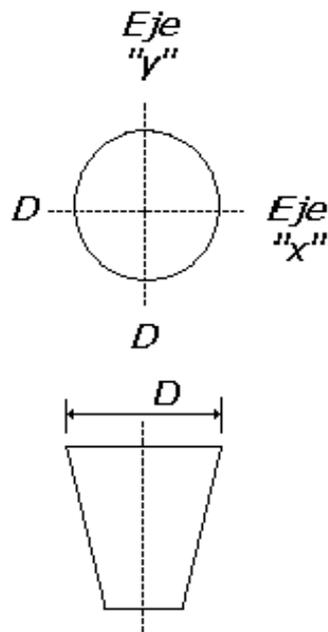
- Realizar un corte perpendicular a una distancia de aproximadamente a 7,5 mm con respecto al diámetro interno mayor (véase esquema 4).



Esquema 4

- Eliminar las posibles rebabas provocadas por el corte.

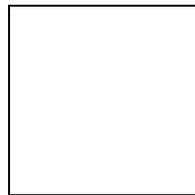
- Colocar el conector, con el corte hacia arriba, sobre la platina del comparador óptico y enfocar (véase esquema 5).



Esquema 5

- Medir el diámetro interno mayor (D), tanto en el eje de las "x", como en el eje de las "y" y obtener un promedio, registrar este dato.

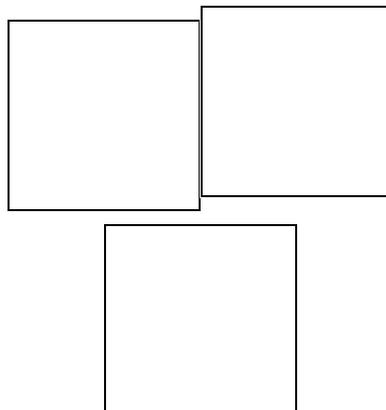
- Colocar el conector con el corte hacia abajo y medir el diámetro interno menor (d), tanto en el eje de las "x" como en el eje "y" y obtener un promedio (ver esquema 6).



Esquema 6

- La conicidad se obtiene utilizando las siguientes fórmulas:

Primero se determina el ángulo θ :



D= diámetro interno mayor

d= diámetro interno menor

F= Profundidad del cono

Finalmente se sustituye el valor de θ en la siguiente fórmula:

$$\text{Conicidad} = 6\theta / 1,718 (\%)$$

7.16.5. Expresión de resultados

El promedio de las conicidades obtenidas debe estar dentro del rango indicado en la siguiente tabla:

Conector	Material rígido (%)	Material semirrígido (%)
Macho	5,135 – 6,867	5,135 – 6,867
Hembra	5,401 – 6,601	5,401 – 6,601

7.17. Prueba de funcionalidad

7.17.1. Resumen

El método consiste en una verificación física de la velocidad de flujo de la solución a infundir.

7.17.2. Reactivos

-Cloruro de sodio al 0,9% (bolsas plásticas de 100ml de capacidad).

7.17.3. Materiales

- Probeta calibrada de 1000 mL
- Estructura metálica con dispositivo para colgar los equipos.

7.17.4. Instrumentos

- Flexómetro
- Cronómetro

7.17.5. Preparación de la solución de cloruro de sodio

Disolver 9 gramos de cloruro de sodio en agua y aforar a 1000 mL.

7.17.6. Procedimiento

Extraer el equipo de su envase primario, teniendo cuidado de no maltratarlo; retirar los protectores de la bayoneta y el conector macho y cerrar completamente el obturador del mecanismo regulador de flujo.

Posteriormente, ensamblar la bayoneta del equipo al puerto de ensamble de la bolsa de plástico; colgar ésta y el equipo en el dispositivo de a estructura metálica y colocar la probeta de 1000 mL para contener la solución a la salida del conector macho, de tal forma que la diferencia de altura entre la salida de la bolsa y la boca de la probeta, sea $1,0 \text{ m} \pm 0,05 \text{ m}$.

Posteriormente, abrir completamente el obturador del mecanismo regulador de flujo y accionar el cronómetro en el momento que empiece a salir la solución por el conector macho.

Detener el cronómetro en el momento que termine el drenado de la solución

(hasta que deje de fluir por el conector macho)

7.17.7. Expresión de los resultados

Expresión de resultados

El equipo para transfusión debe liberar 1000 mL, mínimo de la solución en 30 minutos como máximo.

8. Envase, etiquetado, embalaje y almacenamiento

8.1. Envase y embalaje

El envase del producto debe reunir las especificaciones señaladas en el título XXIV del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios debidamente aprobados por la Secretaría de Salud.

El tipo y la calidad del envase son responsabilidad del proveedor. Debe proteger al producto, mantener la esterilidad y resistir las condiciones de manejo, transporte y almacenamiento en los diferentes climas del país.

8.1.1. Envase primario

Envase transparente al menos en una de sus caras, de dimensiones adecuadas para contener un producto estéril.

Etiquetado

El envase primario debe tener impresos, adheridos o adicionados los siguientes datos, leyendas o ambos, en idioma español, en forma legible e indeleble, de acuerdo a la Ley General de Salud, su Reglamento de Insumos para la Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-137-SSA1-1995.

- Nombre del producto
- Número de lote
- Marca o logotipo, razón social o nombre y domicilio del fabricante importador y proveedor
- "Producto estéril y libre de pirógenos. No se garantiza la esterilidad del producto en caso de que el envase primario haya sufrido ruptura previa (o leyendas alusivas)"
- Atóxico
- "Desechable" (o leyendas alusivas)
- Fecha de caducidad
- Fecha de fabricación, puede estar implícita en el número de lote
- Número de registro otorgado por la Secretaría de Salud
- País de origen
- Instrucciones de uso
- Instrucciones de conservación

8.2. Embalaje

Caja de cartón corrugado de forma rectangular baja, con resistencia mínima al reventamiento de 1,07 MPa* o algún otro material con propiedades similares con capacidad para contener los envases primarios.

* NOTA: 1 MPa = 1 N/mm²

8.3. Almacenamiento

Almacenar en locales cubiertos, protegidos de la lluvia y de la exposición directa a los rayos del sol, así como de fuentes de calor o vapores.

9 Bibliografía

9.1. Ley General de Salud, título decimosegundo, capítulo I, artículos 209 y 210.

9.2. Ley Federal sobre Metrología y Normalización **Diario Oficial de la Federación** del 1 de Julio de 1992, capítulo II, artículo II, capítulo III, artículo 18 y reformas a la misma del 20 de mayo de 1997.

9.3. Reglamento de Insumos para la Salud, título primero. Disposiciones Generales. Capítulo único, artículo XI. Título segundo. Insumos. Capítulo I, disposiciones comunes. Sección segunda, envasado y Etiquetado. Artículo VI.

9.4. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, séptima edición, 2000.

- a) MGA 0264 Prueba de Pirógenos, pp.264
- b) Agua Inyectable, p. 336
- c) Cloruro de Sodio, Solución Inyectable, p. 1442
- d) MGA 0361. Espectrofotometría Visible y Ultravioleta, pp. 141,142
- e) MGA 0651 Determinación Microscópica de Partículas en soluciones inyectables en gran volumen, pp. 206, 207, 208.
- f) MGA 0351 Espectrofotometría Infrarroja, pp.141,142,143
- g) MGA 0381 Esterilidad, pp. 269 a 274

9.5. Norma Oficial Mexicana NOM-137-SSA1-1995, Información regulatoria-especificaciones generales de etiquetado que deberán ostentar los dispositivos médicos, tanto de manufactura nacional como de procedencia extranjera.

9.6. NOM-008-SCFI-1993, Sistema General de Unidades de Medida.

9.7. ISO 1135-4, Transfusion equipment for medical use-, Part 4 Transfusion sets for single use.

9.8. The United States Pharmacopeia Convention, INC 25nd, NF18, 12601 Twinbrook Parkway. Rockville, MD 20852, 1995.

a) BRT (88) Intracutaneus Test, pp. 1834-1835

b) BRT (88) Systemic Inyection Test, p. 834

c) BRT (661) Physicochemical Test Plastics, Heavy Metals, p. 1932

d) 71 Sterility test /Microbiological test pp. 1878 a 1883

9.9. ASTM F 311, American Society for Testing and Materials Standard Methods for Microscopical, Sizing and Counting, Particles from Aerospace Fluids on Membrane Filters.

9.10. DIN 58360 Part 1 Transfusion Equipment Denominations Requeriments Testing, incisos 6.1 y 9.4

9.11. Manual para identificación de plásticos. Instituto Mexicano del Plástico Industrial, S. C.1a. edición 1989, pp.32 a 46.

9.12. Norma de Calidad para Mobiliario IMSS-Capítulo 05, Métodos de Prueba de Materiales para Mobiliario, inciso 05.01.01.

9.13. The Phamacopoeia of Japan-Twelfth Edition-JP. XII-1991 48. Test For Plastic Containers for Aqueous Infusions, pp. 59,60

10. Concordancia con normas internacionales

Esta norma es equivalente parcialmente con la siguiente Norma Internacional ISO 1135-4, Transfusion Equipment for Medical Use, Part 4 Transfusion Sets for Single Use.

11. Observancia de la Norma

La vigilancia en el cumplimiento de la presente norma corresponde a la Secretaría de Salud, a los gobiernos de las entidades federativas, en sus respectivos ámbitos de competencia, y a los organismos de tercera parte habilitados para tal efecto.

México, D.F., a 20 de junio de 2003.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Ernesto Enríquez Rubio**.- Rúbrica.

APENDICE NORMATIVO A
FIGURAS

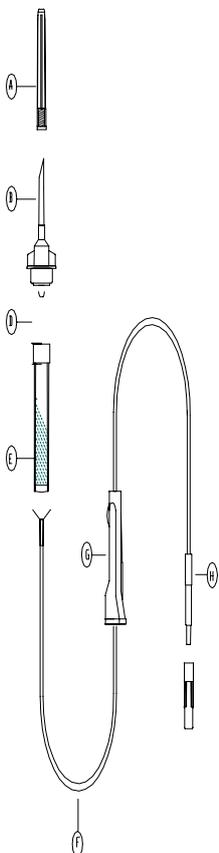


Figura 1. Equipo para transfusión con filtro sin aguja
(no implica diseño)

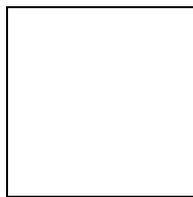


Figura 2. Bayoneta
(No implica diseño)

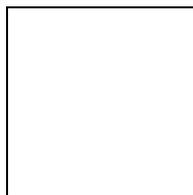


Figura 3. Cámara de Goteo
(No implica diseño)

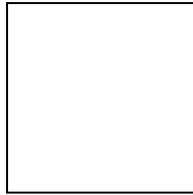
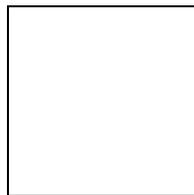


Figura 4.- Unidad filtrante



1	H	241.5 nm	8	H	536.2 nm
2	H	279.4 nm	9	D	573 nm
3	H	287.5 nm	10	D	586 nm
4	H	333.7 nm	11	H	637.5 nm
5	H	360.9 nm	12	D	685 nm
6	H	418.4 nm	13	D	741 nm
7	H	453.2 nm	14	D	807 nm
Hg		253.7 nm	Hg		404.66 nm
Hg		302.25 nm	Hg		435.83 nm
Hg		313.16 nm	Hg		546.07 nm
Hg		334.15 nm	Hg		576.96 nm
Hg		365.48 nm	Hg		579.07 nm
H β		486.10 nm	D β		486.0 nm
H β		656.28 nm			

La tolerancia permitida es de ± 1 nm para el rango de 200 a 400 y de ± 3 nm para el rango de 400 a 600 nm.

Figura 5.- Espectro del filtro de holmio y didimio

