

### <659> Requisitos de Envasado y Almacenamiento

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión, Aplazamiento
<b>Fecha de Publicación</b>	28-abril-2017
<b>Fecha Oficial</b>	01-May-201701-mayo-2017
<b>Comité de Expertos</b>	Capítulos Generales—Envasado y Distribución
<b>Motivo de la Revisión</b>	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 <659> Requisitos de Envasado y Almacenamiento.

El propósito de las revisiones será proveer un periodo de tres años para la implementación de los requisitos especificados en los Capítulos Generales <661.1> y <661.2>, que de otro modo se volverán aplicables el 1º de mayo de, 2017 mediante el Capítulo General <659>; para reinstaurar los requisitos previamente expresados en el Capítulo General <661> durante este periodo de tres años; para permitir la adopción temprana de los requisitos de los Capítulos Generales <661.1> y <661.2> en cualquier momento durante el periodo de tres años en lugar de cumplir con los requisitos reinstaurados del capítulo <661>; y para eliminar la exención a los Capítulos Generales <661.1> para sistemas de envases previamente aprobados.

Las revisiones específicas son las siguientes:

- Retrasar hasta el 1º de mayo de 2020 la implementación de los nuevos requisitos de los Capítulos Generales <661.1> y <661.2> según se especifica actualmente en el Capítulo General <659>.
- Incorporar en el Capítulo General <661> los requisitos previamente especificados en la versión de *USP 38-NF 33* del Capítulo General <661>. Hacer referencia al Capítulo General <661> en el Capítulo General <659> para volver estos requisitos anteriores aplicables hasta el 1º de mayo de 2020.
- Aclarar en el Capítulo General <659> que la USP permite la adopción temprana de los requisitos de los capítulos <661.1> y <661.2>, y que los sistemas de envases que cumplan con dichos requisitos antes del 1º de mayo de 2020 ya no necesitarán cumplir con los requisitos reestablecidos del capítulo <661> para ser considerados por la USP en cumplimiento con *USP-NF*.
- Eliminar la exención vigente al Capítulo General <661.1> para materiales plásticos y sistemas de envases previamente aprobados por una autoridad reglamentaria

El Boletín de Revisión del capítulo <659> Requisitos de Envasado y Almacenamiento reemplazará al capítulo que entró en vigor en *USP 40-NF 35*. El Boletín de Revisión se incorporará en *USP 41-NF 36*.

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

C188588-M2773-GCPD2015, Rev. 0 20170428

## (659) REQUISITOS DE ENVASADO Y ALMACENAMIENTO

### **Cambio en la redacción:**

(Una parte de la sección *Componentes Relacionados* de este capítulo será oficial a partir del 1º de mayo de 2019, y una porción de la sección *Envasado* de este capítulo será oficial el 1º de mayo de 2020, según se indica.) La USP permite la adopción temprana de los requisitos de este capítulo y del capítulo *Materiales Plásticos de Construcción* (661.1) y *Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico* (661.2). ● (BR 01-may-2017)

### **Cambio en la redacción:**

## INTRODUCCIÓN

El propósito de este capítulo es proveer definiciones de envasado, información auxiliar sobre envasado y definiciones sobre condiciones de almacenamiento relevantes para el almacenamiento y la distribución de ingredientes activos, excipientes y productos médicos, tales como productos farmacéuticos, dispositivos, productos de combinación (p. ej., estériles liberadores de fármacos) y suplementos dietéticos.

### **Cambio en la redacción:**

## ENVASADO<sup>NT</sup>

Los materiales de envasado no deben interactuar física o químicamente con un artículo envasado de manera que ocasione el incumplimiento de sus requisitos de seguridad, identidad, contenido, calidad o pureza. ● Todos los materiales plásticos usados para construir un *Sistema de envase* deben cumplir con los requisitos aplicables del capítulo *Materiales Plásticos de Construcción* (661.1). ● (Oficial 01-may-2020) Todos los *Sistemas de envase* deben cumplir con los requisitos aplicables especificados en *Envases— Vidrio* (660), ● *Sistemas de Envases Plásticos y sus Materiales de Construcción* (661), ● (BR 01-may-2017) ● *Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico* (661.2), ● (Oficial 01-may-2020) y *Envases—Componentes Auxiliares* (670). Todos los cierres elastoméricos deben cumplir con los requisitos aplicables en *Tapones Elastoméricos para Inyectables* (381).

Todas las monografías de USP–NF deben incluir requisitos de envasado y almacenamiento. En este capítulo se proporcionan los envases de elección para la declaración correspondiente al envasado. Para los ingredientes farmacéuticos activos (API, por sus siglas en inglés), el envase de elección sería impermeable, bien cerrado o, si fuera necesario, resistente a la luz. Para los excipientes, dado que generalmente se manejan en grandes volúmenes (*Sistemas de envase* que pueden ser desde tambores a vagones cisterna), un envase bien cerrado es, por defecto, el envase apropiado. Cuando no se proporcionen instrucciones o limitaciones específicas, los artículos deben protegerse de la humedad, congelación y calor excesivo (ver *Definiciones Generales*).

Los requisitos farmacopeicos para el uso de envases especificados también se aplican a artículos envasados por *Dispensadores*, *Reenvasadores* u otros individuos, a menos que la monografía individual del medicamento indique algo diferente.

## LEY DE ENVASADO PARA LA PREVENCIÓN DE ENVENENAMIENTO (POISON PREVENTION PACKAGING ACT O PPPA)

Esta ley, que es administrada por la United States Consumer Product Safety Commission (Comisión de Seguridad de Productos para el Consumidor de los EE.UU. o CPSC), exige el uso de envases especiales para la mayoría de los medicamentos de administración por vía oral para humanos de venta bajo receta, medicamentos controlados de administración oral, algunos medicamentos de administración no-oral de venta bajo receta médica, algunos suplementos dietéticos y para muchas preparaciones farmacéuticas de venta libre para proteger al público de lesiones o enfermedades causadas por el uso incorrecto de estas preparaciones (16 CFR §1700.14).

El envase primario para sustancias reglamentadas por la Ley de Envasado para la Prevención de Envenenamiento debe cumplir con las normas para envases especiales (16 CFR §1700.15), las cuales rigen para todos los tipos de envases, incluidos los recerrables (que pueden volver a cerrarse una vez abiertos), los no recerrables y los de dosis única.

No se requieren envases especiales para los medicamentos que se dispensan en hospitales a pacientes hospitalizados. Asimismo, los fabricantes o envasadores de medicamentos a granel de venta bajo receta no necesitan usar envases especiales si el medicamento ha de ser reenvasado por el farmacéutico. Los medicamentos de venta bajo receta reglamentados por la Ley de Envasado para la Prevención de Envenenamiento se pueden dispensar en envases que no sean *Seguros para niños* si el comprador así lo solicita o si una receta válida así lo indica (15 USC §1473).

<sup>NT</sup> ES IMPORTANTE DESTACAR QUE LAS OPERACIONES REFERIDAS AL "ENVASADO" INCLUYEN EL ENVASADO PRIMARIO PROPIAMENTE DICHO, ASÍ COMO LAS OPERACIONES DE EMPACADO (ENVASADO SECUNDARIO) Y EMBALAJE (ENVASADO Terciario PARA EL TRANSPORTE).

Los fabricantes o envasadores de preparaciones farmacéuticas de venta libre reglamentados por la Ley de Envasado para la Prevención de Envenenamiento están autorizados a envasar un tamaño de producto en envases que no sean *Seguros para niños* siempre que también provean envases especiales de tamaño habitual. Los envases que no sean *Seguros para niños* requieren un etiquetado especial (16 CFR §1700.5).

## TEMPERATURA Y ALMACENAMIENTO

En algunas monografías se establecen instrucciones específicas con respecto a las condiciones de almacenamiento (p. ej., la temperatura o humedad) a las que se debe almacenar y transportar el artículo. Estas condiciones se aplican excepto cuando la etiqueta del artículo indica condiciones de almacenamiento diferentes que se basan en estudios de estabilidad. Cuando no se proporcionan instrucciones o limitaciones específicas en el etiquetado del artículo, los artículos deben protegerse de la humedad, la congelación y el calor excesivo y, si fuera necesario, de la luz durante su transporte y distribución. Los fármacos están exentos de esta norma.

## DEFINICIONES GENERALES

### Definiciones de Envasado

**Sistema de envase (también referido como Sistema de envase–cierre):** Se refiere al conjunto de los *Componentes de los envases* y materiales que contienen y protegen el artículo, e incluye los *Componentes de los envases primarios* y los *Componentes de los envases secundarios*, cuando tales componentes son requeridos para ofrecer protección adicional.

**Envase:** Recipiente que contiene un compuesto intermedio, ingrediente farmacéutico activo, excipiente o forma farmacéutica, y que está en contacto directo con el artículo (p. ej., ampollas, viales, frascos, jeringas e inyectores tipo bolígrafo).

**Cierre:** Material que sella un espacio abierto de un *Envase* y provee protección para el contenido. También provee acceso al contenido del *Envase* (p. ej., tapas de rosca y tapones).

**Componente del envase:** Cualquier parte del *Envase* o *Sistema de envase–cierre*, incluidos: el *Envase* (p. ej., ampollas, jeringas, viales y frascos); *Cierres* (p. ej., tapas de rosca y tapones); casquillos y sobresellos; recubrimientos internos del *Cierre* (p. ej., recubrimientos internos de cartuchos tubulares); sellos internos; puertos de administración; envoltorios; accesorios de administración; etiquetas; cajas de cartón y envoltorio plástico.

**Componente de los envases primarios:** *Componente del envase* que está en contacto directo o que puede entrar en contacto directo con el artículo.

**Componente de los envases secundarios (empaquete):** *Componente del envase* que está en contacto directo con un *Componente de los envases primarios* y que puede proveer protección adicional para el artículo.

**Componente del envase terciario (embalaje):** *Componente del envase* que está en contacto directo con un *Componente de los envases secundarios* y que puede proveer protección adicional para el artículo durante el transporte y/o almacenamiento.

**Componente auxiliar:** Componente o entidad que puede entrar en contacto con un *Componente del envase terciario* durante la distribución, almacenamiento y/o transporte del artículo envasado (p. ej., palés, tarimas y envoltorio plástico).

**Componente asociado:** *Componente del envase* que por lo general está destinado la administración del medicamento al paciente pero que no se almacena en contacto con el artículo durante la totalidad de su vida útil (p. ej., cucharas, *Dosificador* y jeringas de dosificación).

**Materiales de construcción:** Se refiere a los materiales (p. ej., vidrio, plástico, elastómeros y metal) usados para fabricar un *Componente del envase*.

**Inyecciones de pequeño volumen (Parenterales de pequeño volumen):** Una forma farmacéutica inyectable que se envasa en *Envases* con un contenido declarado de 100 mL o menos.

**Inyecciones de gran volumen (Parenterales de gran volumen):** Una forma farmacéutica inyectable que se envasa en *Envases* con un contenido declarado de más de 100 mL.

**Envases seguros para niños:** *Sistemas de envase* diseñados o contruidos para cumplir con las normas de la Consumer Product Safety Commission (Comisión de Seguridad para el Consumidor) relacionadas con la apertura de envases por parte de niños (16 CFR §1700.20 y subsiguientes y 16 CFR §1700.15).

**Envases adecuados para la tercera edad:** *Sistemas de envase* diseñados o contruidos para cumplir con las normas de la Consumer Product Safety Commission (Comisión de Seguridad para el Consumidor) relacionadas con la apertura de envases por parte de adultos de la tercera edad (16 CFR §1700.15 y 16 CFR §1700.20).

**Sistema de entrega restringida:** *Sistema de envase* diseñado o construido para restringir (controlar) la cantidad del medicamento que puede administrarse para limitar el acceso no intencionado por parte de niños u otras poblaciones vulnerables similares. Los *Sistemas de entrega restringida* deben cumplir y pueden exceder las normas de la Consumer Product Safety Commission (Comisión de Seguridad para el Consumidor) para envases especiales [*Envases seguros para niños* y *Envases adecuados para la tercera edad* (16 CFR §1700.15 y subsiguientes)]. Para líquidos medicinales orales, varían las características de las superficies y de flujo. Es responsabilidad del fabricante asegurar que todos los componentes del *Sistema de entrega restringida* proveen la protección de seguridad esperada. Un componente del *Sistema de entrega restringida* es el restrictor de flujo, que es un *Componente del envase* que restringe el flujo del líquido. El restrictor de flujo puede ser usado como parte de un *Sistema de entrega restringida* o como un adaptador para facilitar el uso de un dispositivo de medición para líquidos medicinales orales. Un restric-

tor de flujo no debe comprometer las normas de la Consumer Product Safety Commission (Comisión de Seguridad para el Consumidor) para envases especiales [*Envases seguros para niños* y *Envases adecuados para la tercera edad* (16 CFR §1700.15 y subsiguientes)].

**Envases que evidencian su alteración intencional:** *Sistemas de envase* que no pueden ser abiertos sin la destrucción evidente del sello o de alguna parte del *Sistema de envase*. El *Envase que evidencia su alteración intencional* debe usarse para medicamentos estériles destinados para uso oftálmico u ótico, excepto cuando se trata de una preparación magistral extemporánea para su dispensación inmediata según receta médica. Los medicamentos destinados a la venta sin receta médica también deben cumplir, cuando corresponda, con los requisitos de la FDA relativos a *Envases que evidencian su alteración intencional* y al etiquetado (21 CFR §221.132). El *Envase* primario y/o el empaque o *Envase* secundario o externo, o el embalaje protector usado por fabricantes o distribuidores para todas las formas farmacéuticas, salvo excepciones específicas, se diseña preferentemente para evidenciar cualquier alteración en el contenido.

**Envase recerrables:** Envase que, después de haber sido abierto, puede volver a cerrarse con un grado similar de seguridad y se puede usar un número de veces suficiente para dispensar el contenido total sin la pérdida de seguridad. El *Envase recerrable* puede también ser seguro para niños.

**Envase no recerrables:** Envase o parte de un envase que no puede ser cerrado de nuevo después de que todo o parte del contenido ha sido retirado. Los ejemplos de *Envases no recerrables* son blísteres, sachets, tiras, y otros *Envase unitarios*. Los *Envases no recerrables* pueden incluir blísteres laminados multicapas formados en frío, tiras laminadas y blísteres laminados multicapa que combinan PVC/Aclar® que se forman por calor o por frío. Los *Envases no recerrables* pueden ser seguros para niños dependiendo del uso previsto y del lugar de uso. Los envases domésticos no recerrables están sujetos a la Ley de Envasado para La Prevención de Envenenamiento según lo definido en el Título 16 del CFR §1700.14.

**Envases herméticos:** *Sistemas de envase-cierre* que impiden la penetración del aire o cualquier otro gas en las condiciones habituales o usuales de manejo, transporte, almacenamiento o distribución.

**Envases impermeables:** *Sistemas de envase-cierre* que protegen el contenido de la contaminación por líquidos, sólidos o vapores extraños; de la pérdida del artículo; y de eflorescencia, delicuescencia o evaporación en condiciones habituales o usuales de manejo, transporte, almacenamiento y distribución, pudiéndose volver a cerrar de forma impermeable una vez abiertos. Cuando se especifique un envase impermeable, éste puede sustituirse con un envase hermético para una sola dosis de un artículo. [NOTA—Cuando en una monografía individual se especifique el envasado y almacenamiento en un envase impermeable o bien cerrado, el envase usado para dispensar el artículo prescrito cumple con los requisitos en *Envases—Pruebas de Desempeño* (671).]

**Envases bien cerrados:** *Sistemas de envase-cierre* que protegen el contenido de la contaminación por sólidos extraños y de la pérdida del artículo en condiciones habituales o usuales de manejo, transporte, almacenamiento y distribución. Ver el capítulo (671).

**Envases resistentes a la luz:** *Sistemas de envase-cierre* que protegen el contenido de los efectos de la luz por medio de las propiedades específicas del material que los compone, incluyendo los recubrimientos aplicados sobre los mismos. Un envase transparente e incoloro o translúcido puede ser convertido en un envase resistente a la luz mediante una cubierta exterior opaca o mediante el uso de un envase secundario, en cuyo caso la etiqueta del envase debe indicar que es imprescindible el uso de la cubierta exterior opaca o que se requiere el envase secundario hasta que el artículo se haya usado o administrado. Cuando en una monografía individual se indique “proteger de la luz”, se entiende que el artículo se debe conservar en un envase resistente a la luz. Ver *Envases—Pruebas de Desempeño* (671), *Transmisión Espectral*.

**Sistema de envase-cierre equivalente:** *Sistema de envase-cierre* que brinda una protección igual o mayor que el *Sistema de envase* original del fabricante con respecto a la velocidad de transmisión de humedad-vapor, transmisión de oxígeno, transmisión de luz y compatibilidad. La equivalencia del sistema se extiende a cualquier material protector especial, como los de los sellos o desecantes relacionados con el *Sistema de envase* original.

**Tabla 1. Definiciones de Sistema de Envase: Inyectable versus No Inyectable**

Inyectable	No inyectable
Multidosis	Unidades múltiples
Monodosis	Unitario
—	Dosis única
—	Unidad de uso
Envase a granel para farmacias	—
Envase a granel para agentes de contraste	—

## Sistemas de Envases de Inyectables

**Envase multidosis (o de Dosis múltiple):** *Sistema de envase-cierre* que contiene un medicamento estéril para administración parenteral (inyectable o infusión) que ha cumplido con los requisitos de análisis de eficacia antimicrobiana o está exento de dichos requisitos de análisis por reglamentación de la FDA. *Envase multidosis* destinado a contener más de una dosis de un medicamento. Cuando haya espacio disponible, un *Envase multidosis* se etiqueta como tal. Por lo general, se espera que los *Envases multidosis* contengan 30 mL o menos de medicamento. La fecha límite de uso para un *Envase multidosis* abierto o per-

forado (p. ej., perforado con aguja) es de 28 días a menos que el fabricante lo especifique de otro modo en la etiqueta. Un vial es un ejemplo de un *Envase multidosis*.

**Envases monodosis:** *Sistema de envase-cierre* que contiene un medicamento estéril para administración parenteral (inyección o infusión) que no está sujeto a cumplir con los requisitos de análisis de eficacia antimicrobiana. Un *Envase monodosis* está diseñado para su uso en un paciente individual como una inyección/infusión individual.<sup>1</sup> Cuando haya espacio disponible, un *Envase monodosis* se etiqueta como tal y debe incluir instrucciones de desecho apropiadas en la etiqueta. Los viales, ampollas y jeringas prellenadas son ejemplos de *Envases monodosis*.

**Envase a granel para farmacias:** *Sistema de envase-cierre* de una preparación estéril para uso parenteral que contiene muchas monodosis. El contenido está destinado para su uso en programas de preparación de mezclas en farmacias y está restringido a la preparación de mezclas para infusión o al llenado de jeringas estériles vacías con un dispositivo de transferencia estéril. El *Cierre* debe ser penetrado solo una vez después de la reconstitución, si fuera necesario, usando un dispositivo de transferencia estéril adecuado o equipo dispensador que permita la dosificación medida del contenido. El *Envase a granel para farmacias* solo se empleará en un área de trabajo adecuada, por ejemplo, una campana de flujo laminar (o un área equivalente de aire limpio para preparación magistral). La nomenclatura *Envase a granel para farmacias* se limita a las formas farmacéuticas denominadas inyección, para inyección o emulsión inyectable, según se establece en el capítulo *Nomenclatura (1121)*, *Formas Generales de Nomenclatura*.

El *Envase a granel para farmacias*, aunque contenga más de una monodosis, está exento del límite de volumen de 30 mL para *Envases multidosis* y del requisito de contener una sustancia adecuada o mezcla de sustancias adecuada para prevenir el crecimiento de microorganismos. Para requisitos de etiquetado, ver el capítulo *Etiquetado (7)*.

**Envase a granel para agentes de contraste:** Envase de una preparación estéril para uso parenteral que contiene muchas monodosis de un agente de contraste (producto farmacéutico para diagnóstico por imágenes) para uso con un dispositivo de diagnóstico por contraste de imágenes. El contenido se restringe para usar directamente con un dispositivo que permita mitigar el riesgo de contaminación cruzada (es decir, un sistema de inyección automatizado de agente de contraste o un sistema de manejo de agente de contraste aprobado o probado para uso con un *Envase a granel para agentes de contraste*). La garantía de esterilidad del contenido del *Envase a granel para agentes de contraste* depende en parte del sistema de inyección automatizado de agente de contraste o del sistema de manejo del agente de contraste.

El *Envase a granel para agentes de contraste* se debe usar únicamente en un cuarto designado para procedimientos radiológicos que implican la administración intravascular de un agente de contraste. Mediante una técnica aséptica, se debe penetrar el cierre del *Envase a granel para agentes de contraste* solo una vez con un componente estéril adecuado del sistema de inyección automatizado de agente de contraste o del sistema de manejo de agente de contraste. Si no es posible garantizar la integridad del *Envase a granel para agentes de contraste* y del sistema de administración mediante supervisión directa continua, se deben desechar el *Envase a granel para agentes de contraste* y todos los elementos desechables asociados para el sistema de inyección automatizado de agente de contraste o del sistema de manejo de agente de contraste.

La nomenclatura *Envase a granel para agentes de contraste* se limita a las formas farmacéuticas denominadas inyección, para inyección o emulsión inyectable, según se establece en el capítulo *Nomenclatura (1121)*, *Formas Generales de Nomenclatura*. Los *Envases a granel para agentes de contraste*, aunque contengan más de una monodosis, están exentos del límite de volumen de 30 mL para envases multidosis. El contenido del *Envase a granel para agentes de contraste* debe tener la capacidad demostrada de limitar el crecimiento de microorganismos durante el periodo de uso declarado en el etiquetado.

Cuando un envase se ofrezca como *Envase a granel para agentes de contraste*, la etiqueta debe (1) declarar de manera prominente que es un "Envase A Granel para Agentes de Contraste" y, en yuxtaposición con dicha declaración, incluir la siguiente declaración de uso: "Solo para uso con un sistema de inyección automatizado de agente de contraste o sistema de manejo de agente de contraste aprobado o probado para uso con este agente de contraste en este Envase A Granel para Agentes de Contraste"; (2) presentar una declaración que limite el periodo en el que el envase puede ser usado una vez que ha sido perforado, siempre que se mantenga en las condiciones de almacenamiento declaradas en el etiquetado; y (3) presentar la declaración, "Ver el etiquetado del medicamento y del dispositivo para información sobre los dispositivos indicados para uso con este Envase A Granel para Agentes de Contraste y las técnicas para ayudar a garantizar el uso seguro".

## Sistema de Envase para Productos No Inyectables

**Envase de unidades múltiples:** *Sistema de envase-cierre* que permite retirar porciones sucesivas de un artículo no inyectable sin alterar la seguridad, la concentración o la potencia, la calidad o la pureza de la porción remanente (p. ej., frasco de cápsulas, tabletas y líquidos orales o tópicos).

**Envase unitarios:** *Sistema de envase-cierre* que contiene una cantidad de un artículo no inyectable destinado para administración como dosis única o como un dispositivo terminado individual destinado para ser utilizado inmediatamente luego de la apertura del *Sistema de envase*.

**Envase de dosis única:** *Sistema de envase-cierre* unitario para un artículo destinado para administración como dosis única por una vía que no sea la parenteral.

<sup>1</sup> Pueden considerarse excepciones, solo en las condiciones descritas en *Preparación Magistral—Preparaciones Estériles (797)*.

**Envase de unidad de uso:** *Sistema de envase-cierre* que contiene una cantidad específica de un artículo que está destinado a dispensarse como tal, sin ninguna modificación posterior, excepto la adición de un etiquetado adecuado (ver <7>). No está permitido reenvasar los *Envases de unidad de uso* para su venta.

## Otras Definiciones

**Reenvasado:** La acción de retirar un medicamento del *Sistema de envase* original del fabricante y colocarlo en otro *Sistema de envase*, por lo general uno de menor tamaño.

**Reenvasador:** Firma que reenvasa medicamentos o dispositivos médicos para distribución (p. ej., para reventa a distribuidores, hospitales o farmacias). Para medicamentos, esto es aplicable a una función que está más allá de la práctica regular de una farmacia. La distribución no es específica para pacientes debido a que no hay recetas médicas implicadas. Asimismo, se requiere que los reenvasadores y los reetiquetadores de dispositivos médicos se registren y listen, y cumplan con las disposiciones descritas en el Título 21 del CFR §807.

**Envasador contratado/reenvasador contratado:** Firma que es contratada por otra organización, tal como un fabricante, para envasar material a granel en un *Envase* para comercialización de un medicamento. Un *Envasador contratado* no asume propiedad del producto de parte del fabricante y por lo general recibe del fabricante la fecha de caducidad asignada.

**Dispensador:** Practicante licenciado o registrado quien es legamente responsable de proveer al paciente una preparación que cumpla con una receta médica u orden de medicación y que contiene una etiqueta específica para el paciente. Además, los dispensadores pueden preparar cantidades limitadas anticipando una receta médica u orden medica provista por un médico. Los *Dispensadores* están regidos por el Colegio Farmacéutico de cada estado. Los términos “dispensador” y “farmacia” se usan de manera intercambiable.

**Fecha límite de uso:** Ver el capítulo <7>.

**Fecha de caducidad:** Ver el capítulo <7>.

**Sistema de cierre negro o bandas negras:** Está prohibido el uso de un *Sistema de cierre negro* en un vial (es decir, una tapa de sobresello negra y un casquillo negro para sostener el cierre elastomérico) o el uso de una *Banda negra* o serie de bandas sobre el estrechamiento del cuello de una ampolla, excepto para *Etiquetado <7>*, *Etiquetas* y *Etiquetado para Medicamentos Inyectables*, *Concentrado de Cloruro de Potasio para Inyección*.

## ENVASADO DE INYECTABLES

Se debe validar el cumplimiento del envasado para productos estériles destinados para inyectables con respecto a los requisitos de contención y protección que son esenciales para mantener la calidad del artículo. Referirse a *Evaluación de la Integridad del Envase—Productos Estériles <1207>*, *Pruebas de Integridad de Envases en el Ciclo de Vida del Producto—Selección y Validación de Métodos de Prueba <1207.1>*, *Tecnologías para Pruebas de Fuga en la Integridad de Envases <1207.2>* y *Tecnologías para Pruebas de Calidad de Sellado de Envases <1207.3>* para más información sobre el análisis y la validación de la integridad del cierre del *Envase* de productos estériles. Los *Cierres* para *Envases multidosis* deben permitir la extracción del contenido sin retirar o destruir el *Cierre*. El *Cierre* debe permitir la penetración de una aguja y el cierre inmediato tras retirarla, protegiendo el envase de la contaminación. Referirse al capítulo <381> para pruebas de resellado del *Cierre* que son útiles para evaluar las propiedades de resellado de los *Cierres* de envases multidosis. Pueden ser necesarias pruebas adicionales para asegurar que el *Cierre* específico seleccionado para un envase es capaz de evitar la pérdida de contenido de producto y la contaminación microbiana en condiciones anticipadas de uso e ingreso múltiple. Los *Sistemas de envase* para venoclisis en tándem (piggyback containers) son por lo general *Sistemas de envase-cierre* de infusión intravenosa empleados para administrar una segunda infusión a través de algún tipo de conector o a través de un inyector en el equipo de administración del primer líquido, evitándose así la necesidad de inyectar en otro sitio al paciente. Los *Sistemas de envase* para venoclisis en tándem son también conocidos como envases de infusión secundaria.

El volumen de inyección en un *Envase monodosis* proporciona la cantidad especificada para una administración parenteral única y en ningún caso es más que el volumen suficiente para permitir el retiro y la administración de 1 litro. Las preparaciones destinadas para administración intrarraquídea, intracisternal o peridural se envasan sólo en *Envases monodosis*. A menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, un *Envase multidosis* contiene un volumen de inyección suficiente para permitir la extracción de no más de 30 mL.

Las siguientes inyecciones están exentas de la restricción de 1 litro de los requisitos anteriores relacionados con el envasado:

- Inyecciones envasadas para uso extravascular como soluciones de irrigación o diálisis peritoneal.
- Inyecciones envasadas para uso intravascular como nutrición parenteral o como líquido de reemplazo o sustitución para ser administrado en forma continua durante una hemofiltración.

Las inyecciones envasadas para uso intravascular que pudieran usarse como líquido durante una hemodiálisis u otros procedimientos de reemplazo mediante administración intermitente, continua o en bolo, deben cumplir con la restricción de 1 litro, a menos que se trate de una excepción mencionada anteriormente. Cuando se declara que las inyecciones están destinadas para uso veterinario, éstas están exentas de los requisitos de envasado y almacenamiento en lo referente a las limitaciones para *Sistemas de envase* monodosis y de las limitaciones de volumen para los *Envases multidosis*.

## Envases para Reconstitución

Los *Envases*, incluyendo los *Cierres*, para sólidos secos destinados para inyección no deben presentar ninguna interacción física o química con la preparación que altere de alguna manera la concentración o potencia, la calidad o la pureza más allá de los requisitos oficiales, en condiciones habituales o usuales de manejo, transporte, almacenamiento, venta y uso. Un *Sistema de envase* para un sólido estéril debe permitir la adición de un disolvente adecuado y la extracción de porciones de la solución o suspensión resultante de tal modo que se mantenga la esterilidad del producto. Cuando la Valoración en una monografía indica un procedimiento para la Solución muestra, donde se deba extraer el contenido total extraíble de un *Sistema de envase monodosis* con una jeringa y aguja hipodérmicas, se extraerá el contenido en la forma más completa posible con una jeringa hipodérmica seca, de una capacidad nominal que no exceda de tres veces el volumen a extraer, y equipada con una aguja de calibre 21 de una longitud no menor de 2,5 cm (1 pulgada). Procurar expeler las burbujas de aire, y el contenido se descarga posteriormente en un *Envase* para dilución y valoración.

## ENVASADO DE GASES MEDICINALES

**Cilindro de gas:** *Sistema de envase* metálico construido de acero o aluminio y diseñado para contener gases medicinales a presión; estos gases pueden incluir: Dióxido de Carbono USP, Helio USP, Aire Medicinal USP, óxido nítrico, Óxido Nitroso USP, Nitrógeno NF y Oxígeno USP. Como medida de seguridad, se recomienda el Sistema de Seguridad de encaje pareado "Pin-Index" para dióxido de carbono, helio, aire medicinal, óxido nitroso y oxígeno en cilindros de Tamaño E o menor.

**Cambio en la redacción:**

## COMPONENTES RELACIONADOS

Muchos *Componentes Relacionados* se gradúan para la medición y administración de dosis. Los *Componentes Relacionados* pueden envasarse con el medicamento o venderse y comprarse por separado. Es responsabilidad del fabricante garantizar que se provea la medición y componente de dosificación apropiados o que se especifique un componente para propósitos generales, como los descritos en esta sección, para la administración de la cantidad/dosis apropiada con la exactitud prevista. Las preparaciones líquidas tienen características superficiales y de flujo únicas. Por consiguiente, el volumen administrado por un componente de medición/dosificación puede variar para cada preparación.

Los *Componentes Relacionados* graduados descritos en esta sección son para uso general y deben estar compuestos de materiales seguros. Las marcas de graduación deben ser legibles, indelebles y deben estar sobre una superficie que no tenga contacto con la boca ni con el producto.

• Las marcas de volumen relacionadas deben estar en unidades métricas únicamente y limitarse a una sola escala de medición que corresponda con las instrucciones de dosificación en la etiqueta del envase para venta libre o para venta con receta médica (ver *Etiquetado de Envases de Medicamentos de Venta Bajo Receta* (17)). En las condiciones esperadas de uso, el error de volumen en el que se incurre al medir líquidos para la administración de dosis individuales por medio de dichos componentes graduados no debe exceder de 10% de la cantidad indicada de la preparación líquida con la que se usará el componente graduado. • (Oficial 01-may-2019)

**Dosificador:** Dispositivo de medición que consiste en un vaso pequeño que puede incluirse con el envase de los artículos líquidos orales.

**Cuchara dosificadora:** Dispositivo de medición que consiste en una parte cóncava con mango que puede incluirse con el envase de los artículos líquidos orales. El mango puede ser un tubo graduado.

**Gotero para medicamentos:** Dispositivo de medición que consiste en un cuerpo o tubo transparente o translúcido que generalmente está equipado con un bulbo depresible. Puede incluirse con el envase de los artículos líquidos orales.

**Jeringa para administración oral:** Dispositivo de medición que consiste en un cuerpo y un émbolo fabricados con material de plástico transparente o translúcido y que tiene un sello en el extremo. Puede incluirse con el envase de los artículos líquidos orales. La jeringa debe administrar una cantidad medida de un medicamento líquido.

## DEFINICIONES DE TEMPERATURA Y ALMACENAMIENTO

**Congelador:** Es un lugar con una temperatura controlada entre  $-25^{\circ}$  y  $-10^{\circ}$  ( $-13^{\circ}$  y  $14^{\circ}$  F). Tener en cuenta que, en algunas instancias, los artículos pueden tener condiciones recomendadas de almacenamiento por debajo de  $-20^{\circ}$  ( $-4^{\circ}$  F). En dichos casos, la temperatura del lugar de almacenamiento debe controlarse a  $\pm 10^{\circ}$ .

**Refrigerador:** Es un lugar frío con una temperatura controlada entre  $2^{\circ}$  y  $8^{\circ}$  ( $36^{\circ}$  y  $46^{\circ}$  F).

**Frío:** Toda temperatura que no exceda de  $8^{\circ}$  ( $46^{\circ}$  F).

**Fresco:** Toda temperatura entre  $8^{\circ}$  y  $15^{\circ}$  ( $46^{\circ}$  y  $59^{\circ}$  F). [NOTA—Cuando se indique que un artículo debe almacenarse en un lugar fresco, puede almacenarse o transportarse, alternativamente, refrigerado, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.]

**Temperatura ambiente:** La temperatura predominante en un entorno de trabajo.



**Temperatura ambiente controlada:** La temperatura mantenida termostáticamente que abarca la prevalente en el ambiente usual de trabajo de 20°–25° (68°–77° F). También se deben cumplir las siguientes condiciones.

La temperatura cinética media no debe exceder de 25°. Se permiten variaciones entre 15° y 30° (59° y 86° F) experimentadas en farmacias, hospitales y depósitos, y durante el transporte. Siempre que la temperatura cinética media no exceda de 25°, se permiten elevaciones pasajeras de temperatura no superiores a 40° siempre que no duren más de 24 horas. Sólo se permiten elevaciones superiores a 40° cuando el fabricante así lo instruye.

Los artículos pueden etiquetarse para almacenamiento a “temperatura ambiente controlada” o a “20°–25°”, o se puede usar otra descripción basándose en la temperatura cinética media [ver también *Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución para Medicamentos* (1079), *Sistema de Gestión de Calidad*, *Sistema de Gestión Ambiental*, *Cálculo de la Temperatura Cinética Media*].

Un artículo para el que se indique almacenamiento a *Temperatura ambiente controlada* puede almacenarse o distribuirse alternativamente en un lugar fresco o refrigerado, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual o en la etiqueta.

**Cálido (tibio):** Toda temperatura entre 30° y 40° (86° y 104° F).

**Calor excesivo:** Toda temperatura por encima de 40° (104° F).

**Lugar seco:** Sitio con una humedad relativa promedio que no exceda de 40% a 20° (68° F) o de la presión de vapor de agua equivalente a otras temperaturas. La determinación puede hacerse por medición directa en el lugar. La determinación se basa en no menos de 12 mediciones espaciadas equitativamente y realizadas ya sea durante una estación del año, durante un año, o si los registros los demostrasen, durante el periodo de almacenamiento del artículo. Puede haber valores de hasta 45% de humedad relativa siempre que el valor promedio no exceda de 40%. Se considera almacenamiento en un *Lugar seco* al almacenamiento de un *Envase* que haya sido validado para proteger al artículo del vapor de agua, incluyendo el almacenamiento a granel.

**Protección de la congelación:** La etiqueta del *Envase* presentará una instrucción apropiada para proteger el artículo de la congelación para casos en los que la congelación expone un artículo a la pérdida de contenido o potencia, o la alteración destructiva de sus características. Estos riesgos se presentan además del riesgo de que el *Envase* puede romperse si se expone a temperaturas de congelación.

**Proteger de la luz:** Cuando la luz pueda ocasionar la pérdida de contenido o potencia de un artículo, o la alteración destructiva de sus características, la etiqueta del *Envase* indica las instrucciones apropiadas para proteger al artículo de la luz. El artículo debe envasarse en un *Envase* resistente a la luz.

▲ USP40