

<661.1> Materiales Plásticos de Construcción

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión, Aplazamiento
Fecha de Publicación	28-abril-2017
Fecha Oficial	01-mayo-2017
Comité de Expertos	Capítulos Generales—Envasado y Distribución
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015-2020, el Comité de Expertos en Capítulos Generales—Envasado y Distribución ha revisado el Capítulo General <661.1> Materiales Plásticos de Construcción.

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 al Capítulo General <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 previos 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 reinstaurados 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 <661.1> Materiales Plásticos de Construcción 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).

⟨661.1⟩ MATERIALES PLÁSTICOS DE CONSTRUCCIÓN

Agregar lo siguiente:

●(Este capítulo será oficial a partir del 1º de mayo de 2020. La USP permite la adopción temprana de los requisitos de este capítulo y de su capítulo acompañante *Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico* ⟨661.2⟩. Cuando no se aplique la adopción temprana, el capítulo *Sistemas de Envases Plásticos y sus Materiales de Construcción* ⟨661⟩ será aplicable y se deberá cumplir siempre que este capítulo o el capítulo ⟨661.2⟩ sean referidos en USP–NF.)● (BR 01-may-2017)

INTRODUCCIÓN

El uso de materiales bien caracterizados para construir sistemas de envases es una de las principales formas para asegurar que el sistema de envase sea apto para su uso previsto. Los materiales se caracterizan de modo tal que sus propiedades y características puedan coincidir con los requisitos del sistema de envase, con lo que se facilita la selección intencional de materiales apropiados. Para los propósitos de este capítulo, se considera que un material plástico de construcción está bien caracterizado para su uso previsto si se han establecido de manera adecuada las siguientes características: su identidad, biocompatibilidad (reactividad biológica), propiedades fisicoquímicas generales y composición (es decir, aditivos y metales extraíbles que pudieran estar presentes).

Establecer el efecto potencial que tiene un material de construcción sobre la seguridad no puede basarse en una sola estrategia de análisis individual, debido a que una sola estrategia de análisis no puede abarcar todos los atributos del material que pueden tener un impacto potencial sobre la seguridad. El análisis químico prescrito en el capítulo es ortogonal en el sentido de que las secciones de *Pruebas Fisicoquímicas* proveen una perspectiva general de las sustancias extraídas, las secciones *Metales Extraíbles* tratan las fuentes potenciales de impurezas elementales; y la información provista por las pruebas de *Aditivos Plásticos* tratan las potenciales sustancias extraíbles orgánicas. Debido a que el análisis químico por sí solo puede no ser adecuado para establecer la aptitud de uso de un material, el análisis químico se complementa con el enfoque ortogonal de establecer la reactividad biológica.

Cambio en la redacción:

ALCANCE

El propósito de este capítulo es proveer métodos y especificaciones de prueba para materiales plásticos de construcción usados en sistemas de envases. Este capítulo se aplica únicamente a materiales plásticos individuales y no debe aplicarse a sistemas de envases o componentes que consten de múltiples materiales plásticos individuales. El análisis y la calificación de los sistemas de envases plásticos y sus componentes para uso farmacéutico se tratan en el capítulo *Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico* ⟨661.2⟩.

Este capítulo contiene pruebas, métodos y especificaciones para los siguientes materiales: olefinas cíclicas, polietileno, polipropileno, tereftalato de polietileno, tereftalato G de polietileno y cloruro de polivinilo plastificado. Se pueden usar otros materiales plásticos en los sistemas de envases si se establece su aptitud de uso mediante análisis consistentes con los procedimientos y especificaciones generales provistos en este capítulo para los materiales mencionados previamente. Como alternativa, los materiales plásticos individuales de construcción se consideran bien caracterizados y apropiados para su uso siempre que se utilicen en un sistema de envase que cumpla con los requisitos del capítulo ⟨661.2⟩. ● (BR 01-may-2017)

Debido a la amplia variedad de materiales y sistemas de envases disponibles, y al potencial de nuevos desarrollos en el campo de materiales y sistemas de envases, es posible que los sistemas de envases se construyan con materiales no abordados específicamente en este capítulo. Los materiales de construcción que no se tratan específicamente en este capítulo se denominan “materiales no abordados”. Para que un material no abordado pueda considerarse en cumplimiento con este capítulo, deberá ser caracterizado usando métodos que sean comparables a los usados para los materiales indicados en este capítulo. Específicamente, el material de construcción no abordado debe ser identificado mediante metodología apropiada y analizado con respecto a la biocompatibilidad, propiedades fisicoquímicas, aditivos y metales extraídos relevantes.

Se deben establecer especificaciones para los materiales no abordados, las cuales deberán ser uniformes con las especificaciones para los materiales tratados en este capítulo. Por ejemplo, los materiales no abordados cuyos extractos acuosos se sometan al análisis de niveles de carbono orgánico total deberán tener especificaciones para carbono orgánico total que sean uniformes con las especificaciones en cuestión para los materiales tratados en este capítulo. Como alternativa, los materiales no abordados pueden, en circunstancias justificadas, cumplir con otras especificaciones, siempre que así lo autorice la autoridad reglamentaria apropiada.

Los métodos de prueba de este capítulo son apropiados para su propósito, tal como lo demuestra su uso bien establecido y, por consiguiente, reflejan prácticas aceptables. Sin embargo, otros métodos y procedimientos pueden ser igualmente adecuados. Por lo tanto, se pueden usar métodos y procedimientos de prueba alternativos aunque deben ser adecuados, validados y equivalentes o mejores que los métodos farmacopeicos.

La *Tabla 1* provee guías sobre la aplicación apropiada de las pruebas químicas y las pruebas de reactividad biológica para formas farmacéuticas orales y tópicas, las cuales incluyen tabletas orales, cápsulas de gelatina blanda y dura orales, polvos orales, soluciones y suspensiones, polvos tópicos y soluciones y suspensiones tópicas acuosas. La *Tabla 2* provee guías sobre la aplicación apropiada de las pruebas químicas y las pruebas de reactividad biológica para todas las demás formas farmacéuticas. [NOTA—Para medicamentos orales acuosos que contienen codisolventes (o si, por alguna razón, se puede esperar la extracción de cantidades mayores de sustancias derivadas de los componentes plásticos de los envases que de agua), podría ser necesaria información adicional sobre sustancias extraíbles para tratar problemas de seguridad. Si se requiere información adicional, realizar las pruebas de *Metales Extraíbles* y de *Aditivos Plásticos* según se indica en la *Tabla 2*.]

Tabla 1. Guías para la Aplicación de Pruebas para Formas Farmacéuticas Orales y Tópicas

Pruebas de Reactividad Biológica	Pruebas Químicas
<ul style="list-style-type: none"> Realizar las <i>Pruebas de Reactividad Biológica, In Vitro</i> (87) Los materiales que cumplan con los requisitos de esta prueba no requieren ser sometidos a las pruebas descritas en el capítulo <i>Pruebas de Reactividad Biológica, In Vivo</i> (88) Los materiales que no cumplan con los requisitos de la prueba in vitro no son adecuados para estas formas farmacéuticas 	<ul style="list-style-type: none"> Realizar las pruebas de <i>Identificación, Físicoquímicas</i> y de <i>Metales Extraíbles</i> Proveer referencias apropiadas a las reglamentaciones sobre Indirect Food Additive (Aditivos Alimentarios Indirectos) en el Título 21 del CFR 174–186, específicamente a aquellas que tratan los criterios de pureza y las limitaciones con respecto al uso Los materiales que no cumplen con estos requisitos no son adecuados para el envasado de estas formas farmacéuticas a menos que se establezca que el material es adecuado mediante otros medios previamente aprobados por una autoridad reglamentaria apropiada

Tabla 2. Guías para la Aplicación de Pruebas para Todas las Demás Formas Farmacéuticas

Pruebas de Reactividad Biológica	Pruebas Químicas
<ul style="list-style-type: none"> Realizar las <i>Pruebas de Reactividad Biológica, In Vitro</i> (87) Realizar las <i>Pruebas de Reactividad Biológica, In Vivo</i> (88) para obtener la <i>Clasificación de Plásticos</i> apropiada Los materiales que no cumplen con los requisitos de la prueba in vivo o in vitro no son adecuados para envases de estas formas farmacéuticas 	<ul style="list-style-type: none"> Realizar las pruebas de <i>Identificación, Físicoquímicas, de Metales Extraíbles</i> y de <i>Aditivos Plásticos</i> Los materiales que no cumplen con estos requisitos no son adecuados para envases de estas formas farmacéuticas a menos que se establezca que el material es adecuado mediante otros medios previamente aprobados por una autoridad reglamentaria apropiada

Cambio en la redacción:

ESPECIFICACIONES

Polietileno

IDENTIFICACIÓN

Polietileno de baja densidad

Espectrofotometría en el infrarrojo—Determinar el espectro infrarrojo desde 3800 cm⁻¹ hasta 650 cm⁻¹ (2,6–15 μm). La muestra presenta un espectro de absorción que es sustancialmente equivalente al del ER Polietileno de Baja Densidad USP. La equivalencia sustancial, al contrario de la exacta, permite diferencias espectrales menores que surgen de la variación natural de la composición y/o variación física entre polímeros de esta clase. La equivalencia sustancial se logra cuando todas las diferencias entre los espectros de la muestra y del Estándar de Referencia pueden ser explicadas en el contexto de dichas variaciones naturales de la composición y/o variaciones físicas.

Calorimetría de barrido diferencial—El termograma de la muestra es similar al termograma del ER Polietileno de Baja Densidad USP y la temperatura de transición (*T_g*) obtenida a partir del termograma de la muestra no difiere de aquella del Estándar de Referencia en más de 8,0°.

Polietileno de alta densidad

Espectrofotometría en el infrarrojo—Determinar el espectro infrarrojo desde 3800 cm⁻¹ hasta 650 cm⁻¹ (2,6–15 μm). La muestra presenta un espectro de absorción que es sustancialmente equivalente al del ER Polietileno de Alta Densidad USP. La equivalencia sustancial, al contrario de la exacta, permite diferencias espectrales menores que surgen de la variación natural de la composición y/o variación física entre polímeros de esta clase. La equivalencia sustancial se logra cuando todas las diferencias entre los espectros de la muestra y del Estándar de Referencia pueden ser explicadas en el contexto de dichas variaciones naturales de la composición y/o variaciones físicas.

Calorimetría de barrido diferencial—El termograma de la muestra es similar al termograma del ER Polietileno de Alta Densidad USP y la temperatura de transición (*T_g*) obtenida a partir del termograma de la muestra no difiere de aquella del Estándar de Referencia en más de 6,0°.

PRUEBAS FÍSICOQUÍMICAS

Absorbancia: La absorbancia máxima es 0,2.

Acidez o alcalinidad: Se requieren no más de 1,5 mL de hidróxido de sodio 0,01 N para cambiar el color del indicador a azul. Se requiere no más de 1,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 N para alcanzar el inicio del cambio de color del indicador de amarillo a anaranjado.

Carbono orgánico total: La diferencia entre las concentraciones de carbono orgánico total de la muestra y el blanco es no más de 5 mg/L.

METALES EXTRAÍBLES

Aluminio: La *Solución S3* (ver la *Tabla 3*) contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Arsénico, cadmio, plomo, mercurio, cobalto y níquel: Informar el valor medido en la *Solución S3* de valores por encima de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a 0,025 µg/g. Si los valores medidos están por debajo de estos valores, informar el resultado como menos de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a menos de 0,025 µg/g.

Cromo: La *Solución S3* contiene no más de 0,02 mg/L (ppm), correspondientes a 0,05 µg/g.

Titanio: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Vanadio: La *Solución S3* contiene no más de 0,04 mg/L (ppm), correspondientes a 0,1 µg/g.

Cinc: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Circonio: La *Solución S3* contiene no más de 0,04 mg/L (ppm), correspondientes a 0,1 µg/g. ERR (01-abr-2016)

Los resultados de prueba para metales extraíbles relevantes adicionales se informan de manera similar.

ADITIVOS PLÁSTICOS, ANTIOXIDANTES FENÓLICOS, ANTIOXIDANTES NO FENÓLICOS, COPOLÍMERO DE SUCCINATO DE DIMETILO Y (4-HIDROXI-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-1-IL)ETANOL, AMIDAS Y ESTEARATOS

Se deben informar los resultados de prueba de estos análisis.

Olefinas Cíclicas

IDENTIFICACIÓN

Espectrofotometría en el infrarrojo: Determinar el espectro infrarrojo desde 3800 cm⁻¹ hasta 650 cm⁻¹ (2,6–15 µm). La muestra presenta un espectro de absorción que es sustancialmente equivalente al del ER Polímero de Olefina Cíclica USP o al ER Copolímero de Olefina Cíclica USP. La equivalencia sustancial, al contrario de la exacta, permite diferencias espectrales menores que surgen de la variación natural de la composición y/o variación física entre polímeros de esta clase. La equivalencia sustancial se logra cuando todas las diferencias entre los espectros de la muestra y del Estándar de Referencia pueden ser explicadas en el contexto de dichas variaciones naturales de la composición y/o variaciones físicas.

Calorimetría de barrido diferencial: Debido a la naturaleza amorfa de estos polímeros y a su variedad en su composición, se pueden anticipar variaciones entre materiales en la temperatura de transición (T_g). Por ende, no se recomienda ni se requiere realizar una calorimetría de barrido diferencial.

PRUEBAS FISCOQUÍMICAS

Absorbancia: La absorbancia máxima es 0,2.

Acidez o alcalinidad: Se requieren no más de 1,5 mL de hidróxido de sodio 0,01 N para cambiar el color del indicador a azul. Se requiere no más de 1,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 N para alcanzar el inicio del cambio de color del indicador de amarillo a anaranjado.

Carbono orgánico total: La diferencia entre las concentraciones de carbono orgánico total de la muestra y el blanco es no más de 5 mg/L.

METALES EXTRAÍBLES

Aluminio: La *Solución S3* (ver la *Tabla 3*) contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Arsénico, cadmio, plomo, mercurio, cobalto, níquel y vanadio: Informar el valor medido en la *Solución S3* de valores por encima de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a 0,025 µg/g. Si los valores medidos están por debajo de estos valores, informar el resultado como menos de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a menos de 0,025 µg/g.

Titanio: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Cinc: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Los resultados de prueba para metales extraíbles relevantes adicionales se informan de manera similar.

ADITIVOS PLÁSTICOS, ANTIOXIDANTES FENÓLICOS, ANTIOXIDANTES NO FENÓLICOS, COPOLÍMERO DE SUCCINATO DE DIMETILO Y (4-HIDROXI-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-1-IL)ETANOL, AMIDAS Y ESTEARATOS

Se deben informar los resultados de prueba de estos análisis.

Polipropileno

IDENTIFICACIÓN

Espectrofotometría en el infrarrojo: Determinar el espectro infrarrojo desde 3800 cm^{-1} hasta 650 cm^{-1} ($2,6\text{--}15\text{ }\mu\text{m}$). La muestra presenta un espectro de absorción que es sustancialmente equivalente al del ER Polipropileno Homopolímero USP. La equivalencia sustancial, al contrario de la exacta, permite diferencias espectrales menores que surgen de la variación natural de la composición y/o variación física entre polímeros de esta clase. La equivalencia sustancial se logra cuando todas las diferencias entre los espectros de la muestra y del Estándar de Referencia pueden ser explicadas en el contexto de dichas variaciones naturales de la composición y/o variaciones físicas.

Calorimetría de barrido diferencial: La temperatura de transición (T_g) en el termograma no difiere de aquella del ER Polipropileno Homopolímero USP en más de $12,0^\circ$.

PRUEBAS FÍSICOQUÍMICAS

Absorbancia: La absorbancia máxima es 0,2.

Acidez o alcalinidad: Se requieren no más de 1,5 mL de hidróxido de sodio 0,01 N para cambiar el color del indicador a azul. Se requiere no más de 1,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 N para alcanzar el inicio del cambio de color del indicador de amarillo a anaranjado.

Carbono orgánico total: La diferencia entre las concentraciones de carbono orgánico total de la muestra y el blanco es no más de 5 mg/L.

METALES EXTRAÍBLES

Aluminio: La *Solución S3* (ver la *Tabla 3*) contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a $1\text{ }\mu\text{g/g}$.

Arsénico, cadmio, plomo, mercurio, cobalto, níquel y vanadio: Informar el valor medido en la *Solución S3* de valores por encima de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a $0,025\text{ }\mu\text{g/g}$. Si los valores medidos están por debajo de estos valores, informar el resultado como menos de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a menos de $0,025\text{ }\mu\text{g/g}$.

Cromo: La *Solución S3* contiene no más de 0,02 mg/L (ppm), correspondientes a $0,05\text{ }\mu\text{g/g}$.

Titanio: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a $1\text{ }\mu\text{g/g}$.

Cinc: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a $1\text{ }\mu\text{g/g}$.

Los resultados de prueba para metales extraíbles relevantes adicionales se informan de manera similar.

ADITIVOS PLÁSTICOS, ANTIOXIDANTES FENÓLICOS, ANTIOXIDANTES NO FENÓLICOS, AMIDAS Y ESTEARATOS

Se deben informar los resultados de prueba de estos análisis.

Tereftalato de Polietileno y Tereftalato G de Polietileno

IDENTIFICACIÓN

Espectrofotometría en el infrarrojo: Determinar el espectro infrarrojo desde 3800 cm^{-1} hasta 650 cm^{-1} ($2,6\text{--}15\text{ }\mu\text{m}$). La muestra presenta un espectro de absorción que es sustancialmente equivalente al del ER Tereftalato de Polietileno USP o del ER Tereftalato G de Polietileno USP. La equivalencia sustancial, al contrario de la exacta, permite diferencias espectrales menores que surgen de la variación natural de la composición y/o variación física entre polímeros de esta clase. La equivalencia sustancial se logra cuando todas las diferencias entre los espectros de la muestra y del Estándar de Referencia pueden ser explicadas en el contexto de dichas variaciones naturales de la composición y/o variaciones físicas.

Calorimetría de barrido diferencial

Tereftalato de polietileno—El termograma de la muestra es similar al termograma del ER Tereftalato de Polietileno USP. La temperatura de transición vítrea (T_g) obtenida a partir del termograma de la muestra no difiere de aquella del Estándar de Referencia en más de $4,0^\circ$.

Tereftalato G de polietileno—El termograma de la muestra es similar al termograma del ER Tereftalato G de Polietileno USP. La temperatura de transición vítrea (T_g) obtenida a partir del termograma de la muestra no difiere de aquella del Estándar de Referencia en más de $6,0^\circ$.

PRUEBAS FISICOQUÍMICAS

Absorbancia: La absorbancia máxima es 0,2 para la *Solución S1* y 0,05 para la *Solución S5*. Para el tereftalato de polietileno con color, la absorbancia máxima entre 400 y 800 nm es 0,05 para la *Solución S1*.

Acidez o alcalinidad: Se requieren no más de 0,5 mL de hidróxido de sodio 0,01 N para cambiar el color del indicador a azul. Se requieren no más de 0,5 mL de ácido clorhídrico 0,01 N para alcanzar el inicio del cambio de color del indicador de amarillo a anaranjado.

Carbono orgánico total: La diferencia entre las concentraciones de carbono orgánico total de la muestra y el blanco es no más de 5 mg/L.

METALES EXTRAÍBLES

Aluminio: La *Solución S3* (ver la *Tabla 3*) contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Antimonio: La *Solución S4* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Arsénico, cadmio, plomo, mercurio, cobalto, níquel y vanadio: Informar el valor medido en la *Solución S3* de valores por encima de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a 0,025 µg/g. Si los valores medidos están por debajo de estos valores, informar el resultado como menos de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a menos de 0,025 µg/g.

Bario: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Germanio: La *Solución S4* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Manganeso: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Titanio: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g. ● ERR (01-abr-2016)

Cinc: La *Solución S3* contiene no más de 0,4 mg/L (ppm), correspondientes a 1 µg/g.

Los resultados de prueba para metales extraíbles relevantes adicionales se informan de manera similar.

Cloruro de Polivinilo Plastificado

IDENTIFICACIÓN

Espectrofotometría en el infrarrojo: Determinar el espectro infrarrojo desde 3800 cm⁻¹ hasta 600 cm⁻¹ (2,6–16 µm). La muestra presenta un espectro de absorción que es sustancialmente equivalente al del ER Cloruro de Polivinilo Plastificado USP. La equivalencia sustancial, al contrario de la exacta, permite diferencias espectrales menores que surgen de la variación natural de la composición y/o variación física entre polímeros de esta clase. La equivalencia sustancial se logra cuando todas las diferencias entre los espectros de la muestra y del Estándar de Referencia pueden ser explicadas en el contexto de dichas variaciones naturales de la composición y/o variaciones físicas.

Calorimetría de barrido diferencial: El termograma de la muestra es similar al termograma del ER Cloruro de Polivinilo Plastificado USP y la temperatura de transición (T_g) obtenida a partir del termograma de la muestra no difiere de aquella del Estándar de Referencia en más de 8,0°. Tener en cuenta que los resultados del análisis por calorimetría de barrido diferencial dependen en gran medida de la cantidad de plastificante en el artículo de prueba.

PRUEBAS FISICOQUÍMICAS

Absorbancia: No más de 0,25 para la *Solución S1*

Acidez o alcalinidad: Se requieren no más de 1,5 mL de hidróxido de sodio 0,01 N para cambiar el color del indicador a azul. Se requiere no más de 1,0 mL de ácido clorhídrico 0,01 N para alcanzar el inicio del cambio de color del indicador de amarillo a anaranjado.

Carbono orgánico total: La diferencia entre las concentraciones de carbono orgánico total de la muestra y el blanco es no más de 5 mg/L.

METALES EXTRAÍBLES

Arsénico, cadmio, plomo, mercurio, cobalto, níquel y vanadio: Informar el valor medido en la *Solución S3* de valores por encima de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a 0,025 µg/g. Si los valores medidos están por debajo de estos valores, informar el resultado como menos de 0,01 mg/L (ppm), correspondientes a menos de 0,025 µg/g.

Bario: La *Solución S3* (ver la *Tabla 3*) contiene no más de 0,25 mg/L (ppm), correspondientes a 5 µg/g.

Calcio: La *Solución S3* contiene no más de 35 mg/L (ppm), correspondientes a 0,07 % en peso.

Estaño: La *Solución S3* contiene no más de 1 mg/L (ppm), correspondientes a 20 µg/g.

Cinc: La *Solución S3* contiene no más de 100 mg/L (ppm), correspondientes a 0,2 % en peso.

Los resultados de prueba para metales extraíbles relevantes adicionales se informan de manera similar.

ADITIVOS PLÁSTICOS

Di(2-etilhexil)ftalato: El residuo es no más de 40 mg.

N'N"-Diacetilenodiaminas: El residuo es no más de 20 mg.

Aceite de soja epoxidado: La diferencia entre las masas de ambos residuos es no más de 10 mg.

Aceite de linaza epoxidado: La diferencia entre las masas de ambos residuos es no más de 10 mg.

Cloruro de vinilo: No más de 1 ppm. Tener en cuenta que el cloruro de vinilo no es un aditivo, pero se monitorea como monómero residual.

Cambio en la redacción:**MÉTODOS DE PRUEBA****Identificación**

La prueba de identificación descrita en este capítulo es requerida para todos los materiales de construcción usados en los sistemas de envases. La prueba de identificación debe realizarse usando los procedimientos indicados en este capítulo (espectrofotometría en el infrarrojo y análisis térmico). Si estos procedimientos no son aplicables para un material particular, entonces se puede usar un procedimiento alternativo. El procedimiento alternativo debe establecer la identidad en base a la obtención de resultados sustancialmente equivalentes para el artículo de prueba y su Estándar de Referencia USP apropiado.

Se deben establecer especificaciones para materiales que no estén indicados en este capítulo, las cuales deben ser consistentes con las especificaciones establecidas para los materiales especificados en este capítulo. Por ejemplo, una especificación de calorimetría de barrido diferencial para un material que no se encuentre listado en este capítulo debe ser consistente, en lo que respecta a lenguaje y rigor, con una especificación de calorimetría de barrido diferencial para un material que esté listado en este capítulo [por ejemplo, el índice de concordancia de la temperatura de transición (T_g) entre la muestra y el material de referencia].

Las identidades de los materiales de construcción sólo necesitan ser establecidas mediante un procedimiento de prueba.

Espectrofotometría en el Infrarrojo

Aparato: Usar un espectrofotómetro infrarrojo capaz de corregir por el espectro del blanco y capaz de medir en modo de transmisión o equipado con un accesorio de reflectancia interno y una placa de reflectancia interna apropiada.

Preparación de la muestra

Modo de transmisión—Preparar una muestra con un espesor apropiado (aproximadamente 250 μm para polietileno; aproximadamente 100 μm para polipropileno) sin defectos visibles (grietas u orificios). Las muestras pueden compactarse para formar una película delgada y uniforme mediante exposición a temperaturas y presiones elevadas (2000 psi o más). Las temperaturas a las que se generan las películas delgadas representan un compromiso entre producir un fundido (lo cual lo dicta la temperatura necesaria más baja) y degradar la muestra (lo cual lo dicta la temperatura más alta permitida). En último caso, las temperaturas que se usan son apropiadas si la película producida es conductiva para el análisis IR.

Modo de reflectancia interna—Preparar una sección plana y cortarla según sea necesario para obtener un segmento que sea conveniente para el montaje en el accesorio de reflectancia interna. Limpiar la muestra con papel seco o, si fuera necesario, con un paño suave mojado con metanol, teniendo cuidado de no rayar las superficies, y dejar que éstas se sequen. Antes de montar la muestra en la placa, compactarla para formar una película uniforme exponiéndola a temperaturas elevadas bajo alta presión (2000 psi o más). Posteriormente, asegurar la muestra sobre la placa de reflexión interna asegurando el contacto adecuado con la superficie.

Procedimiento: Colocar los cortes de muestra montados en el compartimiento de la muestra del espectrofotómetro infrarrojo o en el accesorio de reflectancia interna, y colocar el montaje en el haz de la muestra del espectrofotómetro infrarrojo. Para reflectancia interna, ajustar la posición de la muestra y los espejos dentro del accesorio para permitir la máxima transmisión de luz del haz de referencia sin atenuar. (Para un instrumento de doble haz, atenuar el haz de referencia después de completar el ajuste en el accesorio para permitir la deflexión a escala completa durante el barrido de la muestra.)

Análisis Térmico

Referirse al capítulo *Análisis Térmico* (891).

Preparación de la muestra: Colocar aproximadamente 12 mg de muestra en la bandeja colectora de muestra. [NOTA—El contacto íntimo entre la bandeja colectora y el termopar es esencial para obtener resultados reproducibles.] Determinar el termograma bajo nitrógeno, usando condiciones de calentamiento/enfriamiento especificadas para el tipo de polímero y usando equipo capaz de realizar determinaciones según lo descrito en el capítulo (891). Los termogramas se obtienen para los materiales de prueba y sus Estándares de Referencia USP asociados.

Procedimiento

Polietileno—Determinar el termograma bajo nitrógeno a temperaturas de entre 40° y 200° a un intervalo de calentamiento de entre 2° y 10°/minuto, seguido por enfriamiento, a una velocidad de entre 2° y 10°/minuto, hasta 40°.

Tereftalato de polietileno—Calentar la muestra desde temperatura ambiente hasta 280° a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 20°/minuto. Mantener la muestra a 280° durante 1 minuto. Enfriar rápidamente la muestra hasta temperatura ambiente y volver a calentarla a 280° a una velocidad de calentamiento de 5°/minuto.

Tereftalato G de polietileno—Calentar la muestra desde temperatura ambiente hasta 120° a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 20°/minuto. Mantener la muestra a 120° durante 1 minuto. Enfriar rápidamente la muestra hasta temperatura ambiente y volver a calentarla a 120° a una velocidad de calentamiento de 10°/minuto.

Olefina cíclica—Determinar el termograma bajo nitrógeno a temperaturas que vayan desde temperatura ambiente hasta 30° por arriba del punto de fusión. Mantener la temperatura durante 10 minutos, luego enfriar a 50° por debajo del pico de la temperatura de cristalización a una velocidad de 10° a 20°/minuto.

Polipropileno—Determinar el termograma bajo nitrógeno a temperaturas que vayan desde temperatura ambiente hasta 30° por arriba del punto de fusión. Mantener la temperatura durante 10 minutos, luego enfriar a 50° por debajo del pico de la temperatura de cristalización a una velocidad de 10° a 20°/minuto.

Cloruro de polivinilo plastificado—Calentar la muestra desde -20° hasta 120° a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 10°/minuto. Enfriar rápidamente la muestra a temperatura ambiente.

Otros materiales—Las muestras deben calentarse y enfriarse de una manera apropiada para el material de prueba y que facilite la generación un termograma utilizable.

Extracciones

El análisis fisicoquímico del material plástico requiere la extracción o disolución del mismo. Se proveen diversas pruebas basadas en varios métodos de extracción. La *Tabla 3* describe los extractos que se generan y las pruebas que se realizan a dichos extractos. Las secciones subsiguientes tratan sobre métodos para producir los extractos. Se debe tener en cuenta que estos extractos pueden usarse para otras pruebas distintas a las pruebas fisicoquímicas.

Tabla 3. Extracciones Realizadas para Varias Pruebas Químicas

Extracción	Solución de Extracción	Pruebas Realizadas en Plásticos Usando la Solución de Extracción Especificada		
		Polietileno, Olefina Cíclica y Polipropileno	Tereftalato de Polietileno y Tereftalato G de Polietileno	Cloruro de Polivinilo Plastificado
S1	Agua	Absorbancia Acidez/alcalinidad Carbono orgánico total	Absorbancia Acidez/alcalinidad Carbono orgánico total	Absorbancia ^a Acidez/alcalinidad Carbono orgánico total
S2	Tolueno	Antioxidantes fenólicos, antioxidantes no fenólicos, amidas y estearatos ^a	N/A	N/A
S3	Ácido	Metales extraíbles: Al, As, Cd, Co, Cr ^b , Hg, Ni, Pb, Ti, V, Zn y Zr ^c	Metales extraíbles: Al, ●, ●, ERR (01-abr-2016) As, Ba, Cd, Co, ●, ●, ERR (01-abr-2016) Hg, Mn, Ni, Pb, Ti, V y Zn	Metales extraíbles: As, Ba, Ca, Cd, Co, Hg, Ni, Pb, Sn, V y Zn
S4	Álcali	N/A	Metales extraíbles: Sb y Ge	N/A
S5	Alcohol	N/A	Absorbancia	N/A

^a Aunque este extracto es adecuado para su uso con estos métodos para ingredientes específicos, dicho extracto puede ser útil para otras pruebas diseñadas a establecer la composición de un material.

^b Para ●, ●, ERR (01-abr-2016) polietileno únicamente.

^c No aplicable para olefinas cíclicas.

EXTRACCIÓN CON AGUA, SOLUCIÓN S1

Polietileno, olefinas cíclicas y polipropileno: Colocar 25 g del material de prueba en un matraz de vidrio de borosilicato con cuello de vidrio esmerilado. Agregar 500 mL de *Agua Purificada* y calentar a ebullición en condiciones de reflujo durante 5 horas. Dejar que se enfríe y filtrar la solución de extracción a través de un filtro de vidrio sinterizado. Recolectar el filtrado en un matraz volumétrico de 500 mL y diluir con *Agua Purificada* a volumen; la solución diluida se denomina *Solución S1*. Usar la *Solución S1* dentro de las 4 horas de su preparación.

Tereftalato de polietileno y tereftalato G de polietileno: Colocar 10 g del material de prueba en un matraz de vidrio de borosilicato con cuello de vidrio esmerilado. Agregar 200 mL de *Agua Purificada* y calentar a 50° durante 5 horas. Dejar que se enfríe, decantar la solución en un matraz volumétrico de 200 mL y diluir con *Agua Purificada* a volumen; la muestra diluida se denomina *Solución S1*. Usar la *Solución S1* dentro de las 4 horas de su preparación.

Cloruro de polivinilo plastificado—Colocar 25 g del material de prueba en un matraz de vidrio de borosilicato. Agregar 500 mL de *Agua Purificada*, tapar el cuello del matraz con papel aluminio o un vaso de precipitados de borosilicato y calentar en un autoclave a $121 \pm 2^\circ$ durante 20 minutos. Dejar que la solución se enfríe y que los sólidos sedimenten, decantar la solución en un matraz volumétrico de 500 mL y diluir con *Agua Purificada* a volumen; la solución diluida se denomina *Solución S1*.

EXTRACCIÓN CON TOLUENO, SOLUCIÓN S2

Polietileno, olefinas cíclicas y polipropileno: Colocar 2,0 g del material de prueba en un matraz de vidrio de borosilicato de 250 mL con cuello de vidrio esmerilado. Agregar 80 mL de tolueno y calentar a ebullición en un condensador de reflujo durante 1,5 horas, mezclando constantemente. Dejar que se enfríe a 60° y agregar, mezclando continuamente, 120 mL de metanol. Pasar la solución resultante a través de un filtro de vidrio sinterizado. Enjuagar el matraz y el filtro con 25 mL de una mezcla de 40 mL de tolueno y 60 mL de metanol, agregar los enjuagues al filtrado y diluir hasta 250 mL con la misma mezcla de disolventes para producir la *Solución S2*. Preparar una solución blanco.

EXTRACCIÓN CON ÁCIDO, SOLUCIÓN S3

Polietileno, olefinas cíclicas y polipropileno: Colocar 100 g del material de prueba en un matraz de vidrio de borosilicato con un cuello de vidrio esmerilado. Agregar 250 mL de ácido clorhídrico 0,1 N y calentar a ebullición en un condensador de reflujo durante 1 hora mezclando constantemente. Dejar que se enfríe, decantar la solución en un matraz volumétrico de 250 mL y diluir con ácido clorhídrico 0,1 N a volumen; la solución diluida se denomina *Solución S3*.

Tereftalato de polietileno y tereftalato G de polietileno: Colocar 20 g del material de prueba en un matraz de vidrio de borosilicato con cuello de vidrio esmerilado. Agregar 50 mL de ácido clorhídrico 0,1 N y calentar a 50° durante 5 horas. Dejar que se enfríe, decantar la solución en un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con ácido clorhídrico 0,1 N a volumen; la solución diluida se denomina *Solución S3*. Usar la *Solución S3* dentro de las 4 horas de su preparación.

Cloruro de polivinilo plastificado: Colocar 5 g en un matraz de vidrio de borosilicato con un cuello de vidrio esmerilado. Agregar 100 mL de ácido clorhídrico 0,1 N y calentar a ebullición en un condensador de reflujo durante 1 hora mezclando constantemente. Dejar que se enfríe y que los sólidos sedimenten, decantar la solución en un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con ácido clorhídrico 0,1 N a volumen; la solución diluida se denomina *Solución S3*.

EXTRACCIÓN CON ÁLCALI, SOLUCIÓN S4

Tereftalato de polietileno y tereftalato G de polietileno: Colocar 20 g del material de prueba en un matraz de vidrio de borosilicato con cuello de vidrio esmerilado. Agregar 50 mL de hidróxido de sodio 0,01 N y calentar a 50° durante 5 horas. Dejar que se enfríe y que los sólidos sedimenten, decantar la solución en un matraz volumétrico de 50 mL y diluir con hidróxido de sodio 0,01 N a volumen; la solución diluida se denomina *Solución S4*. Usar la *Solución S4* dentro de las 4 horas de su preparación.

EXTRACCIÓN CON ALCOHOL, SOLUCIÓN S5

Tereftalato de polietileno y tereftalato G de polietileno: Colocar 10 g del material de prueba en un matraz de vidrio de borosilicato con cuello de vidrio esmerilado. Agregar 100 mL de alcohol absoluto, y calentar a 50° durante 5 horas. Dejar que se enfríe y que los sólidos sedimenten, luego decantar la solución para producir la *Solución S5*. Usar la *Solución S5* dentro de las 4 horas de su preparación.

Pruebas Físicoquímicas

ABSORBANCIA

Referirse al capítulo *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).

Polietileno, olefinas cíclicas y polipropileno: Determinar el espectro entre 220 y 340 nm en la *Solución S1*.

Tereftalato de polietileno y tereftalato G de polietileno: Determinar el espectro entre 220 y 340 nm en la *Solución S1*.

Para tereftalato de polietileno de color, determinar el espectro entre 400 y 800 nm en la *Solución S1*. Para tereftalato de polietileno de color y sin color, determinar el espectro entre 400 y 800 nm en la *Solución S5*.

Cloruro de polivinilo plastificado: Evaporar 100 mL de *Solución S1* hasta sequedad. Disolver el residuo resultante en 5 mL de hexano para producir la muestra de hexano. Pasar la muestra de hexano, si fuera necesario, a través de un filtro previamente enjuagado con hexano. Determinar el espectro entre 250 y 310 nm en la muestra de hexano. ● ERR (01-abr-2016)

ACIDEZ O ALCALINIDAD

Solución indicadora de BRP: • 1,0 mg/mL de azul de bromotimol, ●^{ERR (01-dic-2016)} 0,2 mg/mL de rojo de metilo y 0,2 mg/mL de fenolftaleína en alcohol. Filtrar la solución resultante.

Solución de anaranjado de metilo: Disolver 100 mg de anaranjado de metilo en 80 mL de *Agua Purificada* y diluir con alcohol R hasta 100 mL. Prueba de sensibilidad: Agregar 0,1 mL de *Solución de anaranjado de metilo* a 100 mL de *Agua Purificada* exenta de dióxido de carbono. Se requiere no más de 0,1 mL de ácido clorhídrico 1 N para cambiar el color de amarillo a rojo.

Polietileno, olefinas cíclicas y polipropileno: Agregar 0,15 mL de *Solución indicadora de BRP* a 100 mL de *Solución S1*. Determinar el volumen consumido de hidróxido de sodio 0,01 N requerido para cambiar el color del indicador a azul. Agregar 0,2 mL de *Solución de anaranjado de metilo* a una porción separada de 100 mL de *Solución S1*. Determinar el volumen consumido de ácido clorhídrico 0,01 N para alcanzar el inicio del cambio de color del indicador de amarillo a anaranjado.

Tereftalato de polietileno y tereftalato G de polietileno: Agregar 0,15 mL de *Solución indicadora de BRP* a 50 mL de *Solución S1*. Determinar el volumen consumido de hidróxido de sodio 0,01 N requerido para cambiar el color del indicador a azul. Agregar 0,2 mL de *Solución de anaranjado de metilo* a una porción separada de 50 mL de *Solución S1*. Determinar el volumen consumido de ácido clorhídrico 0,01 N para alcanzar el inicio del cambio de color del indicador de amarillo a anaranjado.

Cloruro de polivinilo plastificado: Agregar 0,15 mL de *Solución indicadora de BRP* a 100 mL de *Solución S1*. Determinar el volumen consumido de hidróxido de sodio 0,01 N requerido para cambiar el color del indicador a azul. Agregar 0,2 mL de *Solución de anaranjado de metilo* a 100 mL de *Solución S1*. Determinar el volumen consumido de ácido clorhídrico 0,01 N para alcanzar el inicio del cambio de color del indicador de amarillo a anaranjado.

CARBONO ORGÁNICO TOTAL

El contenido de carbono orgánico total de la *Solución S1* se mide de acuerdo con las metodologías generales descritas en el capítulo *Carbono Orgánico Total* ⟨643⟩. Sin embargo, aunque el capítulo ⟨643⟩ está diseñado para el análisis de agua de alta pureza con valores bajos de carbono orgánico total, los extractos de materiales pueden tener valores de carbono orgánico total que son superiores a los del agua purificada debido a las sustancias orgánicas extraídas. Por consiguiente, el método usado para realizar los análisis de carbono orgánico total debe tener un límite de detección de 0,2 mg/L (ppm) y debe tener un intervalo dinámico lineal demostrado de 0,2 a 20 mg/L (el cual abarque el límite de carbono orgánico total). Se puede usar un intervalo lineal con una concentración superior más alta siempre que se establezca la linealidad. Si los extractos de la muestra exceden este intervalo lineal superior, deben ser diluidos apropiadamente para el análisis.

Metales Extraíbles

El análisis de *Metales Extraíbles* descrito en este capítulo es requerido para todos los materiales plásticos de construcción usados en sistemas de envases, independientemente de si el material está especificado en este capítulo. Específicamente, todos los materiales deben ser analizados para detectar aquellos metales listados en la *Tabla 3* y cualquier otro metal que sea relevante en el sentido de que se conoce o se puede anticipar razonablemente su presencia en el material de prueba.

PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN

Los materiales plásticos usados en sistemas de envases para artículos médicos no se disuelven en condiciones de uso, sino que las sustancias derivadas de los sistemas de envase se acumulan en los artículos envasados a través del proceso de lixiviación (extracción). Por consiguiente, el proceso de preparación de muestras apropiado y pertinente para evaluar metales en los materiales de construcción de un sistema de envase es la extracción del material de plástico, al contrario de la digestión completa. La *Solución S3* (extracción con ácido) y la *Solución S4* (extracción con álcali) preparadas para las *Pruebas Físicoquímicas* (*Tabla 2*) son los extractos de material que se analizan para determinar la presencia de metales extraíbles.

PROCEDIMIENTO PARA ANÁLISIS DE LOS EXTRACTOS

El instrumental y los métodos son los indicados en el capítulo *Impurezas Elementales—Procedimientos* ⟨233⟩ e incluyen un espectrómetro de emisión atómica de plasma inductivamente acoplado y un espectrómetro de masas de plasma inductivamente acoplado (ver *Espectroscopía de Absorción Atómica* ⟨852⟩), según se indica.

Aditivos Plásticos

POLIETILENO, OLEFINAS CÍCLICAS Y POLIPROPILENO

Estas pruebas deberán llevarse a cabo de manera total o parcial según se requiera, basándose en la composición declarada del material.

• **ANTIOXIDANTES FENÓLICOS**

Mezcla de disolventes: Acetonitrilo y tetrahidrofurano (50:50, v/v)

Solución muestra S7: Evaporar 50 mL de *Solución S2* hasta sequedad al vacío a 45°. Disolver el residuo resultante con 5,0 mL de *Mezcla de disolventes* para producir la *Solución muestra S7*. Preparar una solución blanco a partir de la solución blanco correspondiente a la *Solución S2*.

Solución muestra S8: Evaporar 50 mL de *Solución S2* hasta sequedad al vacío a 45°. Disolver el residuo con 5,0 mL de cloruro de metileno para producir la *Solución muestra S8*. Preparar una solución blanco a partir de la solución blanco correspondiente a la *Solución S2*.

Solución muestra S9 (olefinas cíclicas únicamente): Evaporar 50 mL de *Solución S2* hasta sequedad al vacío a 45°. Disolver el residuo en 5,0 mL de una mezcla de volúmenes iguales de acetonitrilo y una solución de 10 g/L de hidroxiperoxido de *tert*-butilo en tetrahidrofurano. Cerrar el matraz y dejar en reposo durante 1 hora. La solución resultante es la *Solución muestra S9*. Preparar una solución blanco usando el blanco de la *Solución S2*.

Soluciones de referencia

De las siguientes soluciones de referencia, preparar únicamente aquellas que sean necesarias para el análisis de los antioxidantes fenólicos declarados en la composición de la sustancia a examinar.

Solución de referencia A: 0,1 mg/mL de ER Butil Hidroxitolueno USP y 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 01 USP, preparada en la *Mezcla de disolventes*

Solución de referencia B: 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 02 USP y 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 03 USP, preparada en la *Mezcla de disolventes*

Solución de referencia C: 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 04 USP y 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 05 USP, preparada en cloruro de metileno

Solución de referencia D: 0,1 mg/mL de ER Butil Hidroxitolueno USP, preparada en la *Mezcla de disolventes*

Solución de referencia E: 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 01 USP, preparada en la *Mezcla de disolventes*

Solución de referencia F: 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 06 USP, preparada en la *Mezcla de disolventes*

Solución de referencia G: 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 02 USP, preparada en la *Mezcla de disolventes*

Solución de referencia H: 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 03 USP, preparada en la *Mezcla de disolventes*

Solución de referencia I: 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 04 USP, preparada en cloruro de metileno

Solución de referencia J: 0,24 mg/mL de ER Aditivo Plástico 05 USP, preparada en cloruro de metileno

Prueba A: Si la sustancia a examinar contiene butil hidroxitolueno y/o el aditivo bis[3,3-bis[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]butanoato] de etileno.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* <621>, *Cromatografía de Líquidos*.)

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L1 de 5 µm

Fase móvil: Acetonitrilo y *Agua Purificada* (70:30, v/v)

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL de *Solución muestra S7*, solución blanco correspondiente, *Solución de referencia A* y *Solución de referencia D*, *Solución de referencia E*, o ambas

Detector: UV 280 nm

Tiempo de corrida: 30 min

Aptitud del sistema

Resolución: Mínimo 8,0 entre los picos del aditivo butil hidroxitolueno y del aditivo bis[3,3-bis[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]butanoato] de etileno, *Solución de referencia A*

La *Solución muestra S7* sólo presenta picos ocasionados por los antioxidantes declarados en la composición y picos menores que también corresponden a la solución blanco.

Análisis: Las áreas de los picos de la *Solución muestra S7* son menores que las áreas de los picos correspondientes de la *Solución de referencia D* o de la *Solución de referencia E*.

Prueba B: Si la sustancia a examinar contiene uno o más de los siguientes antioxidantes: tetrakis[3-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propionato de pentaeritritilo; 2,2',2'',6,6',6''-hexa-*tert*-butil-4,4',4''-[(2,4,6-trimetil-1,3,5-benceno-triil)trismetilen]trifenol; octadecil 3-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propionato; •fosfito de tris(2,4-di-*tert*-butilfenilo); ● ERR (01-dic-2016) 1,3,5-tris(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxibencil)-s-triazina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona

Sistema cromatográfico: Realizar la prueba según se describe en *Prueba A* con las siguientes modificaciones.

Fase móvil: Acetonitrilo, tetrahidrofurano y *Agua Purificada* (60:30:10, v/v/v)

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL de *Solución muestra S7*, solución blanco correspondiente, *Solución de referencia B* y cualquiera de las *Soluciones de referencia* de los antioxidantes listados anteriormente que se declaran en la composición.

Detector: UV 280 nm

Aptitud del sistema

Resolución: Mínimo 2,0 entre los picos del aditivo tetrakis[3-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propionato de pentaeritritilo y del aditivo 2,2',2'',6,6',6''-hexa-*tert*-butil-4,4',4''-[(2,4,6-trimetil-1,3,5-benceno-triil)trismetilen]trifenol, *Solución de referencia B*

La *Solución muestra S7* sólo presenta picos ocasionados por los antioxidantes declarados en la composición y picos menores que también corresponden a la solución blanco.

Análisis: Las áreas de los picos de la *Solución muestra S7* son menores que las áreas correspondientes de las *Soluciones de referencia* de los antioxidantes listados anteriormente y que se declaran en la composición.

Prueba C: Si la sustancia a examinar contiene el aditivo octadecil-3-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propionato y/o el aditivo fosfito de tris(2,4-di-*tert*-butilfenilo).

Sistema cromatográfico: Realizar la prueba según se describe en *Prueba A* con las siguientes modificaciones.

Fase móvil: Metanol, 2-propanol y *Agua Purificada* •(50:45:5, v/v/v) ● ERR (01-dic-2016)

Velocidad de flujo: 1,5 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL de *Solución muestra S8*, solución blanco correspondiente, *Solución de referencia C* y *Solución de referencia I* o *Solución de referencia J*

Detector: UV 280 nm

Aptitud del sistema

Resolución: Mínimo 2,0 entre los picos del aditivo octadecil-3-(3,5-di-*tert*-butil-4-hidroxifenil)propionato y del aditivo fosfito de tris(2,4-di-*tert*-butilfenilo), *Solución de referencia C*

La *Solución muestra S8* sólo presenta picos debidos a los antioxidantes declarados en la composición y picos menores que también corresponden a la solución blanco.

Análisis: Las áreas de los picos de la *Solución muestra S8* son menores que las áreas de los picos correspondientes de la *Solución de referencia I* o la *Solución de referencia J*.

• **ANTIOXIDANTES NO FENÓLICOS**

Cloruro de metileno acidificado: Agregar 10 mL de ácido clorhídrico a 100 mL de cloruro de metileno, agitar, dejar en reposo y separar las dos capas. Usar la capa inferior.

Solución muestra S10: Evaporar 100 mL de *Solución S2* hasta sequedad al vacío a 45°. Disolver el residuo resultante con 2 mL de *Cloruro de metileno acidificado*.

Solución de referencia M: 6,0 mg/mL de ER Aditivo Plástico 08 USP, preparada en cloruro de metileno. Diluir 2 mL de la solución con *Cloruro de metileno, acidificado* hasta 10 mL.

Solución de referencia N: 6,0 mg/mL de ER Aditivo Plástico 09 USP, preparada en cloruro de metileno. Diluir 2 mL de la solución con *Cloruro de metileno, acidificado* hasta 10 mL.

Solución de referencia O: 6,0 mg/mL de ER Aditivo Plástico 10 USP, preparada en cloruro de metileno. Diluir 2 mL de la solución con *Cloruro de metileno, acidificado* hasta 10 mL.

Solución de referencia P: 6,0 mg/mL de ER Aditivo Plástico 10 USP y 6,0 mg/mL de ER Aditivo Plástico 09 USP, preparada en cloruro de metileno. Diluir 2 mL de la solución con *Cloruro de metileno, acidificado* hasta 10 mL.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* <621>, *Cromatografía de Líquidos*.)

Placa: Gel de sílice para cromatografía en capa delgada GF₂₅₄

Fase móvil A: Hexano

Fase móvil B: Cloruro de metileno

Aplicación: ●20 µL de *Solución muestra S10* y las soluciones de referencia correspondientes a ● ERR (01-dic-2016) todos los antioxidantes fenólicos y no fenólicos que se espera estén presentes en el material de prueba.

Desarrollo A: Recorrido de la *Fase móvil A* de 18 cm; secar al aire.

Desarrollo B: Recorrido de la *Fase móvil B* de 17 cm; secar al aire.

Detector: UV 254 nm; rociar con solución alcohólica de yodo y examinar después de 10–15 minutos.

Aptitud del sistema

Resolución: El cromatograma presenta dos manchas claramente separadas, *Solución de referencia P*.

Análisis: Ninguna mancha en el cromatograma de la *Solución muestra S10* es más intensa que las manchas en las mismas posiciones en los cromatogramas de las *Soluciones de referencia*.

• **COPOLÍMERO DE SUCCINATO DE DIMETILO Y (4-HIDROXI-2,2,6,6-TETRAMETILPIPERIDIN-1-IL)ETANOL (OLEFINAS CÍCLICAS ÚNICAMENTE)**

Mezcla de disolventes: Hexano y etanol anhidro (89:11, v/v)

Solución muestra S11: Evaporar 25 mL de *Solución S2* hasta sequedad al vacío a 45°. Disolver el residuo con 10 mL de tolueno y 10 mL de una solución de 10 g/L de hidróxido de tetrabutilamonio en una mezcla de 35 volúmenes de tolueno y 65 volúmenes de etanol anhidro. Calentar a ebullición en un condensador de reflujo durante 3 horas. Dejar que se enfríe y filtrar, si fuera necesario, para producir la *Solución muestra S11*.

Solución de referencia Q: 6,0 mg/mL de ER Aditivo Plástico 11 USP, preparada en tolueno. Agregar 1 mL de esta solución a 25 mL de la solución blanco correspondiente a la *Solución S2* y evaporar hasta sequedad al vacío a 45°. Preparar una solución blanco a partir de la solución blanco correspondiente a la *Solución S2*. Disolver el residuo con 10 mL de tolueno y 10 mL de una solución de 10 g/L de hidróxido de tetrabutilamonio en una mezcla de 35 volúmenes de tolueno y 65 volúmenes de etanol anhidro. Calentar a ebullición en un condensador de reflujo durante 3 horas. Dejar que se enfríe y filtrar, si fuera necesario.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* <621>, *Cromatografía de Líquidos*.)

Columna: 4,6 mm × 25 cm; relleno L8 de 5 µm

Fase móvil: Hexano y etanol anhidro (89:11, v/v)

Velocidad de flujo: 2 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL de *Solución muestra S11*, la solución blanco correspondiente y *Solución de referencia Q*

Detector: UV 227 nm

Aptitud del sistema

Resolución: Mínimo 7 entre los picos del componente diol y los diluyentes de la *Solución de referencia Q*.

Análisis: El área del pico del componente diol en la *Solución muestra S11* es menor que las áreas de los picos correspondientes de la *Solución de referencia Q*.

• **AMIDAS Y ESTEARATOS**

Solución muestra: Usar la *Solución S10* descrita en *Antioxidantes No Fenólicos*.

Solución de referencia R: 2,0 mg/mL de ER Ácido Esteárico USP, preparada en cloruro de metileno

Solución de referencia S: 2,0 mg/mL de ER Aditivo Plástico 12 USP, preparada en cloruro de metileno

Solución de referencia T: 2,0 mg/mL de ER Aditivo Plástico 13 USP, preparada en cloruro de metileno

Prueba A

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía (621)*, *Cromatografía en Capa Delgada*.)

Placa: Gel de sílice para cromatografía en capa delgada GF₂₅₄

Fase móvil: Trimetilpentano deshidratado y alcohol (75:25, v/v)

Aplicación: 10 µL de *Solución muestra S10* y *Solución de referencia R*

Desarrollo: Recorrido de *Fase móvil* de 10 cm; secar al aire.

Detector: Rociar con una solución de 2 g/L de 2,6-diclorofenol-indofenol sódico en alcohol deshidratado y calentar en un horno a 120° durante unos pocos minutos para intensificar las manchas.

Análisis: Cualquier mancha correspondiente al aditivo ácido esteárico en la *Solución muestra S10* es idéntica en posición (R_f aproximadamente 0,5) pero no es más intensa que la mancha en la misma posición en la *Solución de referencia R*.

Prueba B

Fase móvil A: Hexano

Fase móvil B: Cloruro de metileno y metanol (95:5, v/v)

Aplicación: 10 µL de *Solución muestra S10* y *Solución de referencia S* y *Solución de referencia T*

Desarrollo A: Sobre una longitud de 13 cm con *Fase móvil A*; secar al aire.

Desarrollo B: Recorrido de *Fase móvil B* de 10 cm; secar al aire.

Detector: Rociar con una solución de 40 g/L de ácido fosfomolibdico en alcohol deshidratado y calentar en un horno a 120° hasta que aparezcan manchas.

Análisis: Cualquier mancha correspondiente a los aditivos oleamida o erucamida en la *Solución muestra S10* son idénticas en posición (R_f aproximadamente 0,2) pero no son más intensas que las manchas correspondientes en la *Solución de referencia S* y la *Solución de referencia T*.

COLORURO DE POLIVINILO PLASTIFICADO

• **COLORURO DE POLIVINILO PLASTIFICADO**

Los aditivos son ftalato de di(2-etilhexilo), *N,N'*-diaciletilendiaminas, aceite de soja epoxidado y aceite de linaza epoxidado. También se monitorea el monómero de cloruro de vinilo (VCM, por sus siglas en inglés) aunque es un monómero residual y no un aditivo.

Solución A1: Agregar 2,0 g del material de prueba a 200 mL de éter exento de peróxido y calentar en un condensador de reflujo durante 8 horas. Separar el residuo resultante B y la solución de extracción A mediante filtración. Evaporar la solución de extracción A hasta sequedad bajo presión reducida en un baño de agua a 30° para producir el residuo C. Disolver el residuo C en 10 mL de tolueno para producir la *Solución A1*.

Precipitado B2: Disolver el residuo B en 60 mL de cloruro de etileno calentando en un baño de agua en un condensador de reflujo para producir la solución D. Filtrar la solución D resultante. Agregar la solución D filtrada gota a gota a gota y agitando vigorosamente a 600 mL de heptanos calentados casi hasta ebullición. Separar el coágulo B1 y la solución orgánica E mediante filtración en caliente. Dejar que la solución E se enfríe; separar el precipitado B2 que se forma al enfriarse y pasarlo a través de un filtro de vidrio sinterizado tarado (tamaño de poro de 16–40 µm).

Soluciones de referencia: Soluciones de 0,1 mg/mL de ER Aditivo Plástico 14 USP, de ER Aditivo Plástico 15 USP y de ER Aditivo Plástico 16 USP, respectivamente, en tolueno

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía (621)*, *Cromatografía en Capa Delgada*.)

Placa: Gel de sílice para cromatografía en capa delgada GF₂₅₄ (1 mm de espesor)

Método: Aplicar 0,5 mL de *Solución A1* a la placa como una banda de 30 mm × 3 mm. Aplicar 5 µL de cada *Solución de referencia* a la placa. Desarrollar la placa con un recorrido de 15 cm usando tolueno. Secar la placa con cuidado.

Aditivo Ftalato de di(2-etilhexilo): UV 254 nm; localizar la zona correspondiente al aditivo ftalato de di(2-etilhexilo) (R_f aproximadamente 0,4). Retirar el área del gel de sílice correspondiente a esta zona, mezclar con 40 mL de éter etílico y agitar durante 1 minuto. Filtrar, enjuagar con dos cantidades de éter etílico, cada una de 10 mL, agregar los enjuagues al filtrado y evaporar hasta sequedad. El residuo pesa no más de 40 mg.

Aditivo Aceite de soja epoxidado y aditivo aceite de linaza epoxidado: Exponer la placa a vapor de yodo durante 5 minutos. Observar el cromatograma y localizar la banda correspondiente al aditivo aceite de soja epoxidado y al aditivo aceite de

linaza epoxidado ($R_f = 0$). Retirar el área del gel de sílice correspondiente a esta banda. De manera similar, retirar un área correspondiente del gel de sílice como blanco de referencia. Mezclar por separado ambas muestras con porciones separadas de 40 mL de metanol, agitando durante 15 minutos. Filtrar, enjuagar el filtro con dos volúmenes de 10 mL de metanol, agregar los enjuagues al filtrado y evaporar hasta sequedad. La diferencia entre las masas de ambos residuos es no más de 10 mg.

Aditivo *N,N'*-diaciletilendiaminas: Lavar el precipitado B2 con alcohol absoluto. Secar hasta peso constante sobre pentóxido de difósforo y pesar el filtro. El precipitado pesa no más de 20 mg.

• **CLORURO DE VINILO**

Solución de estándar interno: Usando una microjeringa, inyectar 10 μ L de éter etílico en 20,0 mL de *N,N*-dimetilacetamida, sumergiendo la punta de la aguja en el disolvente. Inmediatamente antes de su uso, diluir la solución hasta 1000 veces su volumen con *N,N*-dimetilacetamida.

Solución muestra: Colocar 1,0 g del material de prueba en un vial de 50 mL vial, y agregar 10,0 mL de *Solución de estándar interno*. Cerrar el vial y asegurar con un tapón. Agitar, evitando el contacto entre el tapón y el líquido. Colocar el vial en un baño de agua a $60 \pm 1^\circ$ durante 2 horas.

Solución primaria de cloruro de vinilo: [NOTA—Preparar en una campana ventilada.] Colocar 50,0 mL de *N,N*-dimetilacetamida en un vial de 50 mL, tapar el vial, asegurar el tapón y pesar con una aproximación de 0,1 mg. Llenar una jeringa de polietileno o polipropileno de 50 mL con cloruro de vinilo gaseoso, dejar que el gas permanezca en contacto con la jeringa durante aproximadamente 3 minutos, vaciar la jeringa y llenar nuevamente con 50 mL de cloruro de vinilo gaseoso. Equipar la jeringa con una aguja hipodérmica y reducir el volumen de gas en la jeringa de 50 a 25 mL. Inyectar los 25 mL remanentes de cloruro de vinilo lentamente en el vial, agitando suavemente y evitando el contacto entre el líquido y la aguja. Pesar el vial nuevamente; el aumento en el peso es de aproximadamente 60 mg (1 μ L de la solución obtenida contiene aproximadamente 1,2 μ g de cloruro de vinilo). Dejar en reposo durante 2 horas. Almacenar la solución primaria en un refrigerador.

Solución estándar de cloruro de vinilo: Agregar 3 volúmenes de *N,N*-dimetilacetamida a 1 volumen de *Solución primaria de cloruro de vinilo*.

Soluciones de referencia: Colocar 10,0 mL de *Solución de estándar interno* en cada uno de seis viales de 50 mL. Cerrar los viales y asegurar los tapones. Inyectar 1; 2; 3; 5 y 10 μ L, respectivamente, de *Solución estándar de cloruro de vinilo* en cinco de los viales. Por consiguiente, las seis soluciones obtenidas contienen, respectivamente, 0; 0,3; 0,6; 0,9; 1,5 y 3 μ g de cloruro de vinilo. Agitar, evitando el contacto entre el tapón y el líquido. Colocar los viales en un baño de agua a $60 \pm 1^\circ$ durante 2 horas.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* {621}, *Cromatografía de Gases*.)

Columna: Acero inoxidable de 3 m \times 3 mm rellena con tierra diatomácea silanizada para cromatógrafo de gases impregnada con 5% m/m de dimetilestearilamida y 5% m/m de polietilenglicol 400

Gas transportador: Nitrógeno para cromatografía

Velocidad de flujo: 30 mL/min

Temperaturas

Columna: 45°

Inyector: 100°

Detector: 150°

Análisis

Muestra: Inyectar 1 mL de la fase gaseosa de cada vial que contiene la *Solución muestra* y las *Soluciones de referencia*. Calcular la cantidad de cloruro de vinilo en la *Solución muestra* comparando el resultado de prueba de la *Solución muestra* con los resultados de las *Soluciones de referencia*. Calcular la cantidad de cloruro de vinilo en el material de prueba dividiendo la cantidad de cloruro de vinilo en la *Solución muestra* por 1,0 g, produciendo un resultado en μ g/g o ppm.

• **Estándares de Referencia USP** {11}

ER Butil Hidroxitolueno USP

ER Polímero de Olefina Cíclica USP

ER Copolímero de Olefina Cíclica USP

ER Polietileno de Alta Densidad USP

ER Homopolímero de Polipropileno USP

ER Polietileno de Baja Densidad USP

ER Aditivo Plástico 01 USP

Bis[3,3-bis[3-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxifenil]butanoato] de etileno.

ER Aditivo Plástico 02 USP

Tetrakis[3-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)propionato] de pentaeritrito.

ER Aditivo Plástico 03 USP

2,2',2'',6,6',6''-Hexa-*terc*-butil-4,4',4''-[(2,4,6-trimetil-1,3,5-bencenotriil)trismetileno]trifenol.

ER Aditivo Plástico 04 USP

3-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxifenil)propionato de octadecilo.

ER Aditivo Plástico 05 USP

• Fosfito de tris(2,4-di-*terc*-butilfenilo). • ERR (01-dic-2016)

ER Aditivo Plástico 06 USP

1,3,5-Tris(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxibencil)-s-triazina-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona.

14 <661.1>

ER Aditivo Plástico 08 USP

Disulfuro de dioctadecilo.

ER Aditivo Plástico 09 USP

3,3'-Tiodipropionato de didodecilo.

ER Aditivo Plástico 10 USP

3,3'-Tiodipropionato de dioctadecilo.

ER Aditivo Plástico 11 USP

Copolímero de succinato de dimetilo y (4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)etanol.

ER Aditivo Plástico 12 USP

Oleamida.

ER Aditivo Plástico 13 USP

Erucamida.

ER Aditivo Plástico 14 USP

Ftalato de di(2-etilhexilo).

ER Aditivo Plástico 15 USP

Aceite de soja epoxidado.

ER Aditivo Plástico 16 USP

Aceite de linaza epoxidado.

ER Tereftalato de Polietileno USP

ER Tereftalato G de Polietileno USP

ER Cloruro de Polivinilo Plastificado USP

ER Ácido Esteárico USP