

## <661.2> Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión, Aplazamiento
<b>Fecha de Publicación</b>	28-abril-2017
<b>Fecha Oficial</b>	01-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 <661.2> Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico.

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 <661.2> Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico 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)).

## ⟨661.2⟩ SISTEMAS DE ENVASES PLÁSTICOS PARA USO FARMACÉUTICO

### **Agregar lo siguiente:**

●(Este capítulo será oficial a partir del 1° de mayo de 2020. La USP permite la adopción temprana de los requisitos de este capítulo y de su capítulo acompañante *Materiales Plásticos de Construcción* ⟨661.1⟩. 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 ⟨661.1⟩ sean referidos en USP–NF.)● (BR 01-may-2017)

### **INTRODUCCIÓN**

Un sistema de envase, según se define en el capítulo *Requisitos de Envasado y Almacenamiento* ⟨659⟩, contiene o está destinado a contener un artículo médico tal como un medicamento. Como tal, un sistema de envase provee los medios para fabricar, distribuir y almacenar dichos artículos y productos, y potencialmente para la administración de medicamentos. Un sistema de envase plástico está compuesto en su totalidad, o en un porcentaje significativo, por materiales plásticos. El término “sistema de envase plástico” se refiere a la suma de los componentes de envase que en conjunto contienen el producto farmacéutico, incluidos los cierres. La suma de los componentes de los envases incluye: 1) componentes de los envases primarios, que son aquellos que están en contacto directo con el producto farmacéutico en algún momento durante la fabricación, distribución, almacenamiento o uso del producto; y 2) componentes de los envases secundarios, que son aquellos que pueden interactuar con el producto farmacéutico durante la fabricación, distribución, almacenamiento y uso del producto, aunque el componente no entre en contacto directo con el producto farmacéutico.

### **ALCANCE**

Los sistemas de envases plásticos para uso farmacéutico incluyen, entre otros, bolsas, frascos, viales, ampollas, cartuchos, inhaladores de polvo seco y de dosis fija, jeringas prellenadas, blísteres, bolsas (pouches), así como sus cierres y componentes secundarios asociados tales como etiquetas y sobrepolsas para impresión. Los materiales plásticos que se usan comúnmente en los sistemas de envase incluyen polietileno, polipropileno, olefinas cíclicas, tereftalato de polietileno, tereftalato G de polietileno y cloruro de polivinilo plastificado, entre otros.

Los medicamentos pueden presentar una interacción química con sus sistemas de envases asociados y/o con los materiales plásticos del sistema y los componentes de construcción durante la fabricación, el transporte, el almacenamiento y la administración del producto. La magnitud de estas interacciones no debe afectar de manera adversa la aptitud de uso del medicamento o el sistema de envase. Aunque la aptitud de uso incluye diversos aspectos relacionados con la calidad del medicamento envasado y su desempeño, el aspecto de la aptitud de uso específicamente tratado en este capítulo es la seguridad del paciente.

El solicitante que garantice y obtenga la aprobación reglamentaria de un sistema de envase o medicamento envasado es responsable de establecer que el sistema de envase del producto cumpla con estas expectativas y, por ende, que sea adecuado para su uso previsto asegurando que el mismo sistema de envase y/o el producto farmacéutico envasado hayan sido apropiadamente analizados y que los resultados de prueba hayan sido evaluados de manera apropiada. Un sistema de envase es químicamente adecuado para su uso previsto con respecto a la seguridad siempre que:

- El sistema de envase se fabrique a partir de materiales bien caracterizados que hayan sido seleccionados intencionalmente para el uso establecido mediante el análisis descrito en el capítulo *Materiales Plásticos de Construcción* ⟨661.1⟩.
- Se hayan establecido las propiedades fisicoquímicas generales del sistema de envase.
- Se haya establecido de manera apropiada la biocompatibilidad del sistema de envase (reactividad biológica).
- Se haya establecido que el sistema de envase es seguro mediante el análisis químico apropiado, tal como perfil de sustancias extraíbles o lixiviables y evaluación toxicológica de los datos de prueba. Esta combinación de análisis químico y de evaluación toxicológica se denomina “evaluación de seguridad química”.

Este capítulo se aplica específicamente a los sistemas de envases plásticos y no debe aplicarse a los materiales a partir de los que se construyen dichos sistemas. El análisis y la calificación de materiales de construcción usados en los sistemas de envases se tratan en el capítulo ⟨661.1⟩. Según lo considere apropiado el solicitante que garantice y obtenga la aprobación reglamentaria de un sistema de envase o medicamento envasado, los componentes de los sistemas de envases pueden analizarse usando los métodos y sujetándose a las especificaciones provistas en este capítulo.

Los métodos de prueba y las especificaciones contenidas dentro de este capítulo han sido desarrollados para su aplicación general a los sistemas de envases plásticos. En vista de la amplia variedad de materiales de construcción y sistemas de envases disponibles y reconociendo la posibilidad de nuevos avances en materiales y sistemas de envases, la publicación de un método de prueba y su especificación no excluye el uso, en circunstancias justificadas, de sistemas de envase que hayan sido analizadas con métodos diferentes o que cumplan con otras especificaciones, estando sujetos a la aprobación por parte de la autoridad reglamentaria apropiada.

**Cambio en la redacción:****MÉTODOS DE PRUEBA****Reactividad Biológica**

Las pruebas biológicas in vitro se realizan en los sistemas de envases de acuerdo con los procedimientos de prueba descritos en el capítulo *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vitro* (87). Los sistemas de envases que cumplen con los requisitos de las pruebas in vitro no están obligados a someterse a análisis in vivo adicionales. Asimismo, el análisis in vivo descrito en el capítulo *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vivo* (88) no es obligatorio para sistemas de envases que se usan con ciertas formas farmacéuticas (productos orales y tópicos). Los sistemas de envases que no cumplen con los requisitos de las pruebas de reactividad biológica ((87) y (88), cuando sea apropiado) no son adecuados como sistemas de envases para uso farmacéutico. Cuando se requiera la designación de una clase de plástico (clases I–VI), los analistas deben realizar las pruebas in vivo apropiadas especificadas en el capítulo (88). La información sobre las clases de plásticos apropiadas que deben seleccionarse se provee en el capítulo *Biocompatibilidad de los Materiales Usados en Envases de Medicamentos, Dispositivos Médicos e Implantes* (1031).

**Pruebas Fisicoquímicas**

## EXTRACCIÓN DE AGUA

**Solución C1:** Llenar el sistema de envase hasta su capacidad nominal con *Agua Purificada* y cerrarlo, de ser posible, usando el medio de cierre normal. De otro modo, cerrar con un cierre inerte. Calentar en un autoclave hasta alcanzar una temperatura de  $121 \pm 2^\circ$  (por lo regular en 20–30 minutos) y mantener a esta temperatura durante 30 minutos. Si el calentamiento a  $121^\circ$  conlleva al deterioro del envase, calentar a  $100 \pm 2^\circ$  durante 2 horas o a  $70 \pm 2^\circ$  durante  $24 \pm 2$  horas. Enfriar el sistema de envase lleno y vaciar el contenido. El contenido vaciado será la *Solución C1*. Usar la *Solución C1* dentro de las 4 horas de su preparación. Preparar un blanco calentando *Agua Purificada* en un matraz de vidrio de borosilicato cerrado con un cierre inerte; calentar el matraz a la misma temperatura y durante el mismo tiempo que con la preparación de la *Solución C1*.

**Absorbancia:** Determinar el espectro de la *Solución C1* entre 230 y 360 nm, usando el blanco de la *Solución C1* como líquido de compensación.

**Acidez o alcalinidad:** Realizar la prueba de *Acidez o alcalinidad* únicamente cuando los sistemas de envases estén destinados a contener un producto líquido o un producto que se disuelva en su envase antes de su uso.

Agregar 0,1 mL de fenolftaleína SR a 20 mL de *Solución C1* obtenida ya sea como una porción de la solución de llenado o combinando la solución de llenado de distintos envases; tener en cuenta el color de la solución. Agregar 0,4 mL de hidróxido de sodio 0,01 N; tener en cuenta el color de la solución. Agregar 0,8 mL de ácido clorhídrico 0,01 N y 0,1 mL de rojo de metilo SR 2; tener en cuenta el color de la solución.

**Rojo de Metilo SR 2:** Prueba de sensibilidad: Agregar 0,1 mL de solución de rojo de metilo a 100 mL de *Agua Purificada* exenta de dióxido de carbono y 0,05 mL de ácido clorhídrico 0,02 N. Se requiere no más de 0,1 mL de ácido clorhídrico 0,02 N para cambiar el color de rojo a amarillo. •Se requieren no más de 0,1 mL de hidróxido de sodio 0,02 N ● ERR (01-dic-2016) para cambiar el color de rojo a amarillo.

## CARBONO ORGÁNICO TOTAL

Referirse al capítulo *Carbono Orgánico Total* (643).

El contenido de carbono orgánico total (TOC, por sus siglas en inglés) de la *Solución C1* se mide de acuerdo al capítulo (643). Sin embargo, el capítulo (643) está diseñado para analizar agua de alta pureza con valores bajos de carbono orgánico total. Debido a las sustancias orgánicas extraídas, los extractos de materiales pueden tener valores de carbono orgánico total mucho más altos que los del *Agua Purificada*. Por ende, los análisis de carbono orgánico total realizados tienen un límite de detección de 0,2 mg/L (ppm) y tienen un intervalo dinámico lineal demostrado de 0,2–20 mg/L (que abarca 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, entonces deben diluirse apropiadamente para su análisis.

## SUBUNIDADES TEREFALATO TOTALES EN SISTEMAS DE ENVASES DE TEREFALATO DE POLIETILENO Y DE TEREFALATO G DE POLIETILENO

**Preparaciones**

**Medios de extracción de tereftalato de polietileno:** Alcohol al 50% (diluir 125 mL de alcohol R deshidratado con *Agua Purificada* hasta 238 mL y mezclar), *n*-heptano y *Agua Purificada*. Para cada medio de extracción, llenar un número suficiente de sistemas de envases de prueba hasta el 90% de su capacidad nominal para obtener no menos de 30 mL. Llenar un número correspondiente de frascos de vidrio con cada medio de extracción para usarlos como blancos. Equipar los frascos con sellos impermea-

bles tales como papel de aluminio y colocar los cierres. Incubar los sistemas de envases de prueba y los frascos de vidrio a 49° durante 10 días. Retirar los sistemas de prueba y los frascos de vidrio y almacenar a temperatura ambiente. No transferir las muestras de medio de extracción a vasos de almacenamiento alternativos.

*Medios de extracción de tereftalato G de polietileno:* Alcohol al 25% (diluir 125 mL de alcohol al 50% con *Agua Purificada* hasta 250 mL y mezclar), *n*-heptano y *Agua Purificada*. Proceder según se indica en *Medios de extracción de tereftalato de polietileno*.

**Procedimiento:** Determinar la absorbancia de los extractos de alcohol al 50% o alcohol al 25% en una celda de 1 cm a la longitud de onda de absorbancia máxima a aproximadamente 244 nm (ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857)). Para el blanco, usar el blanco de medio de extracción correspondiente.

Determinar la absorbancia del extracto de *n*-heptano en una celda de 1 cm a la longitud de onda de absorbancia máxima a aproximadamente 240 nm (ver el capítulo (857)). Para el blanco, usar el medio de extracción de *n*-heptano.

## ETILENGLICOL EN SISTEMAS DE ENVASES DE TEREFTALATO DE POLIETILENO Y DE TEREFTALATO G DE POLIETILENO

### Preparaciones

*Solución de ácido peryódico:* Disolver 125 mg de ácido peryódico en 10 mL de *Agua Purificada*.

*Ácido sulfúrico diluido:* Agregar lentamente y mezclando constantemente 50 mL de ácido sulfúrico a 50 mL de *Agua Purificada* y dejar que se enfríe a temperatura ambiente.

*Solución de bisulfito de sodio:* Disolver 0,1 g de bisulfito de sodio en 10 mL de agua. Usar esta solución dentro de los 7 días.

*Solución de cromotropato disódico:* Disolver 100 mg la sal disódica del ácido cromotrópico R en 100 mL de ácido sulfúrico. Proteger esta solución de la luz y usar dentro de los 7 días.

*Solución estándar:* Disolver una cantidad pesada con exactitud de etilenglicol en *Agua Purificada* y diluir cuantitativamente y en diluciones sucesivas si fuera necesario hasta obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 1 µg/mL.

*Solución muestra:* Usar el extracto de *Agua Purificada* de *Subunidades Tereftaloílo Totales en Sistemas de Envases de Tereftalato de Polietileno* y de *Tereftalato G de Polietileno*.

**Procedimiento:** Transferir 1,0 mL de *Solución estándar* a un matraz volumétrico de 10 mL. Transferir 1,0 mL de *Solución muestra* a un segundo matraz volumétrico de 10 mL. Transferir 1,0 mL de medio de extracción de *Agua Purificada* a un tercer matraz volumétrico de 10 mL que sirva como blanco del método. Agregar 100 µL de *Solución de ácido peryódico* a cada uno de los tres matraces, agitar por rotación suave hasta mezclar y dejar en reposo durante 60 minutos. Agregar 1,0 mL de *Solución de bisulfito de sodio* a cada matraz y mezclar. Agregar 100 µL de *Solución de cromotropato disódico* a cada matraz y mezclar.

[NOTA—Todas las soluciones deben analizarse dentro de la primera hora posterior a la adición de la *Solución de cromotropato disódico*.] Agregar cuidadosamente 6 mL de ácido sulfúrico a cada matraz, mezclar y dejar que las soluciones se enfríen a temperatura ambiente.

[PRECAUCIÓN—La dilución del ácido sulfúrico produce calor significativo y puede ocasionar que la solución hierva. Realizar dicha adición con cuidado. Se emitirán gases de dióxido de azufre. Se recomienda usar una campana de extracción.]

Diluir cada solución con *Ácido sulfúrico diluido* a volumen y mezclar. Determinar concomitantemente las absorbancias de las soluciones a partir de la *Solución estándar* y de la *Solución muestra* en celdas de 1 cm a la longitud de onda de absorbancia máxima a aproximadamente 575 nm (ver el capítulo (857)), usando como blanco del método el medio la solución de extracción de *Agua Purificada*.

## Evaluación de Seguridad Química

Se debe establecer la seguridad del sistema de envase con fundamento en el análisis químico relevante y apropiado 1) del sistema de envase, 2) de sus materiales de construcción, 3) de sus componentes de construcción, según corresponda, o 4) del medicamento envasado. El análisis químico apropiado de materiales de construcción se especifica en el capítulo (661.1) y puede incluir la demostración de cumplimiento con las secciones apropiadas de las reglamentaciones del Título 21 del CFR sobre Aditivos Alimentarios Indirectos (Indirect Food Additives). Con respecto al análisis del sistema de envase (y/o sus componentes de construcción según corresponda) y al medicamento envasado, una evaluación de seguridad química rigurosa incluiría el análisis de sustancias extraíbles del sistema de envase y el análisis de lixiviables del medicamento envasado. Se espera que el diseño del estudio de sustancias extraíbles y lixiviables se base en principios científicos rigurosos y justificables, y que los estudios mismos sean uniformes con respecto a 1) la naturaleza del sistema de envase y del medicamento envasado, 2) al uso clínico del medicamento envasado y 3) al riesgo de seguridad percibido, asociado con el sistema de envase y la forma farmacéutica. Aunque ninguna forma farmacéutica está exenta de este requisito de análisis, se anticipa que el carácter y el grado del análisis dependerían de la forma farmacéutica y sería congruente con un enfoque basado en riesgos. En vista de la considerable diversidad de los sistemas de envases, de las formas farmacéuticas y de los medicamentos envasados, no es posible proveer condiciones de prueba específicas para realizar los estudios de sustancias extraíbles y lixiviables. Sin embargo, se pueden encontrar principios básicos generales y recomendaciones sobre las mejores prácticas demostradas para estudios de sustancias extraíbles y lixiviables en los capítulos *Evaluación de Sustancias Extraíbles Relacionadas con Envases Farmacéuticos y Sistemas de Administración* (1663) y *Evaluación de Sustancias Lixiviables en Medicamentos Relacionadas con Envases Farmacéuticos y Sistemas de Administración* (1664), respectivamente. Estos capítulos pueden servir como recursos útiles para el diseño y la justificación de estudios rigurosos y apropiados.

Pueden ser apropiadas estrategias alternativas de análisis para la evaluación de seguridad química en circunstancias justificadas, las cuales están sujetas a un convenio con la autoridad reglamentaria apropiada.

## ESPECIFICACIONES

### Reactividad Biológica

Los resultados de la prueba son consistentes con los capítulos pertinentes ((87) u (88)).

### Pruebas Físicoquímicas

**Apariencia de la solución:** La *Solución C1* es transparente e incolora.

**Absorbancia:** No más de 0,20

**Acidez o alcalinidad:** La solución es incolora después de la adición de solución de fenolftaleína, rosada después de la adición de hidróxido de sodio 0,01 N y roja anaranjada o roja después de la adición de ácido clorhídrico 0,01 N y de 0,1 mL de solución de rojo de metilo.

**Contenido orgánico total:** La diferencia en las concentraciones de carbono orgánico total entre la *Solución C1* y el blanco adecuado es no más de 8 mg/L.

**Etilenglicol en sistemas de envases de tereftalato de polietileno y de tereftalato G de polietileno:** La absorbancia de la solución a partir de la *Solución muestra* no excede la de la solución a partir de la *Solución estándar*, correspondiente a no más de 1 ppm de etilenglicol.

**Subunidades tereftaloílo totales en sistemas de envases de tereftalato de polietileno y de tereftalato G de polietileno:** La absorbancia de los extractos de alcohol al 50%, del alcohol al 25% y de *n*-heptano no exceden de 0,150, correspondiente a no más de 1 ppm de subunidades tereftaloílo totales.

### Evaluación de Seguridad Química

Los datos y la información obtenida en la *Evaluación de Seguridad Química* deben interpretarse en el contexto de establecer los riesgos para la seguridad del paciente relacionados con el uso del sistema de envase y la administración del medicamento envasado. Por lo regular, dicha interpretación de los datos químicos implica la evaluación de los datos de seguridad toxicológica de sustancias extraíbles y lixiviables, sustentados, según corresponda, por otros análisis pertinentes. En este caso, la evaluación de seguridad toxicológica debe realizarse para cada componente individual relevante del perfil de sustancias extraíbles del sistema de envase (o cada componente relevante del perfil de sustancias lixiviables del producto, según corresponda). La evaluación debe demostrar que el riesgo para la seguridad del usuario relacionado con cada sustancia lixiviable individual relevante (o sustancia extraíble como lixiviable en el peor de los casos) sea aceptable y que el riesgo probable de seguridad representado por todas las sustancias lixiviables (o sustancias extraíbles como sustancias lixiviables en el peor de los casos), consideradas de manera individual, esté dentro de los parámetros aceptables. El término "sustancias extraíbles o lixiviables relevantes" se refiere a aquellas sustancias extraíbles que están presentes en el sistema de envase y aquellas sustancias lixiviables que están presentes en un medicamento envasado en niveles lo suficientemente altos como para considerar que tienen un impacto potencial en la seguridad, basándose, por ejemplo, en una comparación de los niveles de sustancias extraíbles o lixiviables con un umbral de alerta de seguridad reconocido y bien establecido. Establecer y justificar los parámetros aceptables usados para evaluar el impacto en la seguridad es responsabilidad del solicitante que procura y obtiene la aprobación reglamentaria de un sistema de envase o medicamento envasado; dichos parámetros aceptables deben basarse y derivarse de la aplicación rigurosa de principios establecidos de evaluación de seguridad toxicológica.

Para sustancias lixiviables que también son impurezas elementales, tener en cuenta que los límites para impurezas elementales en medicamentos comercializados (pero no específicamente para sistemas de envases) pueden encontrarse en el capítulo *Impurezas Elementales—Límites* (232).

Pueden ser apropiadas especificaciones alternativas de evaluación de seguridad química en circunstancias justificadas, las cuales están sujetas a un convenio con la autoridad reglamentaria apropiada.