

<661> Sistemas de Envases Plásticos y sus Materiales 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> Sistemas de Envases Plásticos y Sus Materiales 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> Sistemas de Envases Plásticos y Sus Materiales 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〉 SISTEMAS DE ENVASES PLÁSTICOS Y SUS MATERIALES DE CONSTRUCCIÓN

Agregar lo siguiente:

•(Los requisitos de este capítulo serán aplicables si no se usa la opción de adopción temprana de los capítulos *Materiales Plásticos de Construcción* 〈661.1〉 y *Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico* 〈661.2〉 antes del 1ro de mayo de 2020.)● (BR 01-may-2017)

Agregar lo siguiente:

•INTRODUCCIÓN

El propósito de este capítulo es proveer las normas para los materiales y componentes plásticos usados para envasar artículos médicos (productos farmacéuticos, biológicos, suplementos dietéticos y dispositivos). Las definiciones que aplican a este capítulo se suministran en *Requisitos de Envasado y Almacenamiento* 〈659〉. Las normas y las pruebas para las propiedades funcionales de los envases y sus componentes se proporcionan en el capítulo general *Envases—Pruebas de Desempeño* 〈671〉.

Además de las normas suministradas aquí, los ingredientes agregados a los polímeros y los usados en la fabricación de los envases deben cumplir con los requisitos de las secciones aplicables del *Código de Reglamentaciones Federales* (Code of Federal Regulations), Título 21, *Aditivos Alimentarios Indirectos* (Indirect Food Additives), o haber sido evaluados por la FDA y considerados sustancias aceptables para el uso indicado.

Los artículos plásticos se identifican y caracterizan por espectroscopía IR y calorimetría de barrido diferencial. En este capítulo se suministran normas para la identificación y caracterización de los diferentes tipos de plástico y al final del capítulo se proporcionan los procedimientos de análisis. El grado de análisis depende de si el envase tiene contacto directo con el producto farmacéutico o no, y el riesgo se basa en la vía de administración.

Los plásticos están compuestos por una mezcla de polímeros homólogos que tienen una gran variedad de pesos moleculares. Los plásticos pueden contener otras sustancias, como por ejemplo: residuos del proceso de polimerización, plastificantes, estabilizadores, antioxidantes, pigmentos y lubricantes. Estos materiales cumplen con los requisitos para contacto con los alimentos según se especifican en el *Código de Reglamentaciones Federales*, Título 21. Ciertos factores también pueden afectar la aptitud de un plástico para un uso específico, como por ejemplo la composición del plástico, los procedimientos de procesamiento y limpieza, el tratamiento de la superficie, los medios de contacto, las tintas, los adhesivos, la absorción y permeabilidad de los conservantes y las condiciones de almacenamiento. Las pruebas de extracción están diseñadas para caracterizar los componentes extraídos e identificar los posibles migrantes. El grado o alcance de las pruebas para las sustancias extraíbles del componente depende del uso al que está destinado y al grado de riesgo de impactar en forma adversa la eficacia del artículo farmacéutico (medicamento, producto biológico, suplemento dietético o dispositivo). En este capítulo se suministran pruebas de extracción de resinas específicas para polietileno, polipropileno, tereftalato de polietileno y tereftalato de polietileno G. Los demás plásticos se analizan según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas*. Efectuar la prueba de *Capacidad Amortiguadora* solamente cuando los envases estén destinados a contener un producto líquido.

Los componentes plásticos usados para los productos de alto riesgo, como aquellos destinados para inhalación, preparación parenteral y uso oftálmico, se analizan según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Biológicas*.

Los envases plásticos destinados a envasar productos preparados para uso parenteral cumplen con los requisitos para *Métodos de Prueba, Pruebas Biológicas y Pruebas Físicoquímicas*. Las normas aplican también a envases de polietileno usados para envasar formas farmacéuticas secas para administración oral que no están destinadas a reconstituirse en solución.

ENVASES DE POLIETILENO

Propósito

Las normas y pruebas que se proporcionan en esta sección caracterizan los envases y componentes producidos a partir de polietileno de baja densidad o polietileno de alta densidad, de resinas homopoliméricas o copoliméricas, que se consideran adecuados para envasar indistintamente formas farmacéuticas secas para administración oral que no están destinadas a reconstituirse en solución. Todos los componentes de polietileno se someten a análisis por espectroscopía IR y calorimetría de barrido diferencial. Si se han realizado estudios de estabilidad para establecer la fecha de caducidad de una forma farmacéutica específica contenida en un envase de polietileno apropiado, se puede utilizar cualquier otro envase de polietileno que cumpla con estos requisitos para envasar dicha forma farmacéutica, siempre que los programas de estabilidad apropiados se amplíen para incluir el envase alternativo a fin de garantizar que la identidad, contenido, calidad y pureza de la forma farmacéutica se mantienen hasta la fecha de caducidad.

Antecedentes

Ambos polietilenos, de baja y alta densidad, son polímeros de cadena larga sintetizados a partir de no menos de 85,0% de etileno y no menos de 95,0% de olefinas totales en condiciones controladas de calor y presión mediante reacciones en las que se emplean catalizadores. Los otros ingredientes olefínicos que se utilizan con mayor frecuencia son el buteno, el hexeno y el propileno. El espectro de absorción IR de ambos polietilenos, de alta y baja densidad, es típico de los polietilenos y cada uno de ellos tiene propiedades térmicas características. La densidad del polietileno de alta densidad está entre 0,941 g por cm³ y 0,965 g por cm³. La del polietileno de baja densidad está entre 0,850 g por cm³ y 0,940 g por cm³. Otras propiedades que pueden afectar la aptitud del polietileno incluyen el módulo de elasticidad, el índice de fusión, la resistencia a las fisuras por estrés ambiental y el grado de cristalinidad posterior al moldeado.

Polietileno de Alta Densidad

Espectroscopía Infrarroja—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Reflectancia Interna Múltiple*. El espectro corregido de la muestra presenta bandas de absorción principales sólo a las mismas longitudes de onda que las del espectro del ER Polietileno de Alta Densidad USP.

Calorimetría de Barrido Diferencial—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Análisis Térmico*. El termograma de la muestra es similar al termograma del ER Polietileno de Alta Densidad USP, determinado de la misma manera, y la temperatura de la endoterma (*fusión*) en el termograma de la muestra no difiere de la del Estándar de Referencia USP en más de 6,0°.

Metales Pesados y Residuo No Volátil—Preparar extractos de muestras para estas pruebas según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas*, excepto que por cada 20,0 mL de *Medio de Extracción* la porción será de 60 cm², independientemente del espesor.

METALES PESADOS—Los envases cumplen con los requisitos de *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Metales Pesados*.

RESIDUO NO VOLÁTIL—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Residuo No Volátil*, excepto que el *Blanco* será el mismo disolvente usado en cada una de las siguientes condiciones de prueba: la diferencia entre las cantidades obtenidas de la *Preparación de la Muestra* y del *Blanco* no excede de 12,0 mg cuando se emplea agua mantenida a una temperatura de 70° como *Medio de Extracción*; no excede de 75,0 mg cuando se emplea alcohol mantenido a una temperatura de 70° como *Medio de Extracción*; y no excede de 100,0 mg cuando se emplean hexanos mantenidos a una temperatura de 50° como *Medio de Extracción*.

Componentes Usados en Contacto con Preparaciones Líquidas Orales—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Capacidad Amortiguadora*.

Polietileno de Baja Densidad

Espectroscopía Infrarroja—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Reflectancia Interna Múltiple*. El espectro corregido de la muestra presenta bandas de absorción principales sólo a las mismas longitudes de onda que las del espectro del ER Polietileno de Baja Densidad USP.

Calorimetría de Barrido Diferencial—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Análisis Térmico*. El termograma de la muestra es similar al termograma del ER Polietileno de Baja Densidad USP, determinado de la misma manera, y la temperatura de la endoterma (*fusión*) en el termograma de la muestra no difiere de la del Estándar de Referencia USP en más de 8,0°.

Metales Pesados y Residuo No Volátil—Preparar extractos de muestras para estas pruebas según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Parámetros de Análisis, Preparación de la Muestra*, excepto que por cada 20,0 mL de *Medio de Extracción* la porción será de 60 cm², independientemente del espesor.

METALES PESADOS—Los envases cumplen con los requisitos de *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Metales Pesados*.

RESIDUO NO VOLÁTIL—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Residuo No Volátil*, excepto que el *Blanco* será el mismo disolvente usado en cada una de las siguientes condiciones de prueba: la diferencia entre las cantidades obtenidas de la *Preparación de la Muestra* y del *Blanco* no excede de 12,0 mg cuando se emplea agua mantenida a una temperatura de 70° como *Medio de Extracción*; no excede de 75,0 mg cuando se emplea alcohol mantenido a una temperatura de 70° como *Medio de Extracción*; y no excede de 350,0 mg cuando se emplean hexanos mantenidos a una temperatura de 50° como *Medio de Extracción*.

Componentes Usados en Contacto con Preparaciones Líquidas Orales—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Capacidad Amortiguadora*.

ENVASES DE POLIPROPILENO

Propósito

Las normas y pruebas que se proporcionan en esta sección caracterizan los envases de polipropileno, producidos a partir de homopolímeros o copolímeros, que se consideran adecuados para envasar indistintamente formas farmacéuticas líquidas y sólidas secas de administración oral. Si se han realizado estudios de estabilidad adecuados para establecer la fecha de caducidad

de una forma farmacéutica específica contenida en un envase de polipropileno apropiado, se puede utilizar cualquier otro envase de polipropileno que cumpla con estos requisitos para envasar dicha forma farmacéutica, siempre que los programas de estabilidad apropiados se amplíen para incluir el envase alternativo a fin de garantizar que la identidad, contenido, calidad y pureza de la forma farmacéutica se mantienen hasta la fecha de caducidad.

Antecedentes

Los polímeros de propileno son polímeros de cadena larga sintetizados a partir de propileno o de propileno y otras olefinas en condiciones controladas de calor y presión, empleando catalizadores. Entre las otras olefinas que se utilizan con mayor frecuencia se incluyen, a modo de ejemplo, el etileno y el buteno. Los polímeros de propileno, los ingredientes usados para fabricar los polímeros de propileno y los ingredientes utilizados en la fabricación de los envases cumplen con los requisitos establecidos en las secciones pertinentes del *Código de Reglamentaciones Federales*, Título 21.

Ciertos factores, como por ejemplo la composición del plástico, los procedimientos de procesamiento y limpieza, los medios de contacto, las tintas, los adhesivos, la absorción, la adsorción y permeabilidad de los conservantes y las condiciones de almacenamiento también pueden afectar la aptitud de un plástico para un uso específico. Se deben realizar pruebas apropiadas para determinar la aptitud de un polipropileno específico.

El polipropileno posee un espectro de absorción IR típico y propiedades térmicas características. Su densidad está entre 0,880 g por cm³ y 0,913 g por cm³. Las propiedades de permeación de envases moldeados de polipropileno pueden alterarse incorporando polímero molido, según la proporción de material molido en el producto final. Otras propiedades que pueden afectar la aptitud del polipropileno utilizado en envases de fármacos son: la permeabilidad al oxígeno y a la humedad, el módulo de elasticidad, el índice de flujo de fusión, la resistencia a las fisuras por estrés ambiental y el grado de cristalinidad después del moldeado. Se deben cumplir los requisitos de esta sección cuando el tipo de envase definido en la misma se usa para envasar formas farmacéuticas sólidas secas y líquidas de administración oral.

Espectroscopía Infrarroja—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Reflectancia Interna Múltiple*. El espectro corregido de la muestra presenta bandas de absorción principales sólo a las mismas longitudes de onda que las del espectro respectivo del ER Homopolímero de Polipropileno USP o del estándar de copolímero de polipropileno, determinados de manera similar.

Calorimetría de Barrido Diferencial—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Análisis Térmico*. La temperatura de la endoterma (*fusión*) en el termograma no difiere de la del Estándar de Referencia USP para homopolímeros en más de 6,0°. La temperatura de la endoterma obtenida a partir del termograma de la muestra del copolímero de polipropileno no difiere de la del estándar de copolímero de polipropileno en más de 12,0°.

Metales Pesados y Residuo No Volátil—Preparar extractos de muestras para estas pruebas según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Preparación de la Muestra*, excepto que por cada 20 mL de *Medio de Extracción* la porción será de 60 cm², independientemente del espesor.

METALES PESADOS—Los envases cumplen con los requisitos de *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Metales Pesados*.

RESIDUO NO VOLÁTIL—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Residuo No Volátil*, excepto que el *Blanco* será el mismo disolvente usado en cada una de las siguientes condiciones de prueba: la diferencia entre las cantidades obtenidas de la *Preparación de la Muestra* y del *Blanco* no excede de 10,0 mg cuando se emplea agua mantenida a una temperatura de 70° como *Medio de Extracción*; no excede de 60,0 mg cuando se emplea alcohol mantenido a una temperatura de 70° como *Medio de Extracción*; y no excede de 225,0 mg cuando se emplean hexanos mantenidos a una temperatura de 50° como *Medio de Extracción*. Los envases cumplen con estos requisitos de *Residuo No Volátil* para todos los medios de extracción anteriormente mencionados. [NOTA—Los hexanos y el alcohol son inflamables. Para evaporar estos disolventes, utilizar una corriente de aire con un baño de agua y utilizar una estufa a prueba de explosiones para secar el residuo.]

Componentes Usados en Contacto con Preparaciones Líquidas Orales—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Capacidad Amortiguadora*.

FRASCOS DE TEREFALATO DE POLIETILENO Y ENVASES DE TEREFALATO DE POLIETILENO G

Propósito

Las normas y pruebas que se proporcionan en esta sección caracterizan los frascos de tereftalato de polietileno (PET, por sus siglas en inglés) y de tereftalato de polietileno G (PETG, por sus siglas en inglés), ambos adecuados para envasar formas farmacéuticas líquidas de administración oral. Si se han realizado estudios de estabilidad para establecer la fecha de caducidad de una forma farmacéutica líquida de administración oral específica envasada en un frasco que cumple con los requisitos establecidos en este documento para frascos de PET o PETG, se puede utilizar cualquier otro frasco de PET o PETG que cumpla estos requisitos para envasar dicha forma farmacéutica siempre que los programas de estabilidad se amplíen para incluir el frasco alternativo a fin de garantizar que la identidad, contenido, calidad y pureza de la forma farmacéutica se mantienen hasta la fecha de caducidad. Efectuar las pruebas que correspondan a fin de determinar la aptitud de un frasco específico de PET o PETG para dispensar una forma farmacéutica líquida de administración oral en particular.

Antecedentes

Las resinas de PET son polímeros cristalinos de cadena larga preparados mediante condensación de etilenglicol con tereftalato de dimetilo o ácido tereftálico. Las resinas de copolímero de PET se preparan de manera similar, con la excepción de que también pueden contener una pequeña cantidad de ácido isoftálico (un porcentaje molar de no más de 3) o 1,4-ciclohexanodimetanol (un porcentaje molar de no más de 5). La polimerización se realiza en condiciones controladas de calor y vacío, empleando catalizadores y estabilizadores.

Las resinas de copolímero de PET tienen propiedades físicas y espectrales similares a las del PET y a los efectos prácticos se las considera como PET. Las pruebas y especificaciones que se proporcionan en esta sección para caracterizar a las resinas y los frascos de PET también se aplican a las resinas de copolímeros de PET y a los frascos fabricados con éstas.

Las resinas de copolímero de PET y el PET, generalmente presentan una estructura molecular muy ordenada. Como consecuencia, muestran un comportamiento térmico característico que depende de la composición, incluyendo una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 76° y una temperatura de fusión de aproximadamente 250°. Estas resinas tienen un espectro de absorción IR distintivo que permite diferenciarlas de otros materiales plásticos (por ejemplo: policarbonato, poliestireno, polietileno y resinas de PETG). El PET y las resinas de copolímero de PET tienen una densidad entre 1,3 y 1,4 g por cm³ y una viscosidad intrínseca mínima de 0,7 dL por g, que corresponde a un peso molecular promedio en número de aproximadamente 23 000 daltones.

Las resinas de PETG son polímeros de alto peso molecular preparados mediante condensación de etilenglicol con tereftalato de dimetilo o ácido tereftálico y un porcentaje molar de 15 a 34 de 1,4-ciclohexanodimetanol. Las resinas PETG son polímeros transparentes, amorfos, que poseen una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 81° y no tienen un punto de fusión cristalino, según se determina por calorimetría de barrido diferencial. Estas resinas de PETG tienen un espectro de absorción IR característico que permite diferenciarlas de otros materiales plásticos, incluso el PET. Las resinas de PETG tienen una densidad de aproximadamente 1,27 g por cm³ y una viscosidad intrínseca mínima de 0,65 dL por g, que corresponde a un peso molecular promedio en número de aproximadamente 16 000 daltones.

Las resinas de PET y de PETG y otros ingredientes utilizados en la fabricación de estos frascos cumplen con los requisitos de las secciones pertinentes del *Código de Reglamentaciones Federales*, Título 21, en lo referente al uso de estos materiales en contacto con alimentos y bebidas alcohólicas. Las resinas de PET y de PETG no contienen plastificantes, adyuvantes de procesamiento o antioxidantes. Los colorantes que se empleen en la fabricación de frascos de PET y de PETG, si los hubiera, no migran al líquido contenido en el frasco.

Espectroscopía Infrarroja—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Reflectancia Interna Múltiple*. El espectro de la muestra corregido presenta bandas de absorción principales sólo a las mismas longitudes de onda que las del espectro de ER Tereftalato de Polietileno USP o ER Tereftalato de Polietileno G USP, determinados de manera similar.

Calorimetría de Barrido Diferencial—Proceder según se indica en *Métodos de Prueba, Análisis Térmico*. Para tereftalato de polietileno, el termograma de la muestra es similar al termograma del ER Tereftalato de Polietileno USP, determinado de manera similar: el punto de fusión (T_m) de la muestra no difiere del punto de fusión del Estándar de Referencia USP en más de 9,0° y la temperatura de transición vítrea (T_g) de la muestra no difiere de la del Estándar de Referencia USP en más de 4,0°. Para tereftalato de polietileno G, el termograma de la muestra es similar al termograma del ER Tereftalato de Polietileno G USP, determinado de manera similar: la temperatura de transición vítrea (T_g) de la muestra no difiere de la del Estándar de Referencia USP en más de 6,0°.

Extracción de Colorantes—Seleccionar tres frascos de prueba. Cortar una porción relativamente plana de la pared de un frasco y recortarla, según sea necesario, para que pueda colocarse en el portamuestras del espectrofotómetro. Obtener el espectro visible de la pared barriendo la porción del espectro visible desde 350 nm hasta 700 nm. Determinar la longitud de onda de máxima absorbancia con una aproximación de 2 nm. Llenar los dos frascos de prueba restantes, empleando alcohol al 50% para frascos de PET y alcohol al 25% para frascos de PETG. Sellar los frascos con sellos impermeables, como por ejemplo papel de aluminio y colocar los cierres. Llenar un frasco de vidrio que tenga la misma capacidad que los frascos de prueba con el disolvente que corresponda, sellar el frasco con un sello impermeable, como por ejemplo papel de aluminio y colocar el cierre. Incubar los frascos de prueba y el frasco de vidrio a 49° durante 10 días. Retirar los frascos y dejar que se equilibren a temperatura ambiente. Determinar concomitantemente las absorbancias de las soluciones de prueba en celdas de 5 cm a la longitud de onda de máxima absorbancia (ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857)), empleando el disolvente del frasco de vidrio como blanco. Los valores de absorbancia así obtenidos son menores a 0,01 para ambas soluciones de prueba.

Metales Pesados, Partes Totales de Tereftaloilo y Etilenglicol—

MEDIO DE EXTRACCIÓN—

Agua Purificada—Ver monografía.

Alcohol al 50 por ciento—Diluir 125 mL de alcohol con agua hasta 238 mL y mezclar.

Alcohol al 25 por ciento—Diluir 125 mL de *Alcohol al 50 por ciento* con agua hasta 250 mL y mezclar.

n-Heptano

PROCEDIMIENTO GENERAL—[NOTA—Utilizar un *Medio de Extracción de Alcohol al 50 por ciento* para frascos de PET y *Alcohol al 25 por ciento* para frascos de PETG.] Para cada *Medio de Extracción*, llenar una cantidad suficiente de frascos de prueba al 90% de su capacidad nominal para obtener no menos de 30 mL. Llenar un número correspondiente de frascos de vidrio con *Agua Purificada*, un número correspondiente de frascos de vidrio con *Alcohol al 50 por ciento* o *Alcohol al 25 por ciento* y un número correspondiente de frascos de vidrio con *n-Heptano* para emplearlos como blancos de los *Medios de Extracción*. Sellar los frascos

con sellos impermeables, como por ejemplo papel de aluminio y colocar los cierres. Incubar los frascos de prueba y los frascos de vidrio a 49° durante 10 días. Retirar los frascos de prueba con las muestras de los *Medios de Extracción*, los frascos de vidrio con los blancos de los *Medios de Extracción* y almacenarlos a temperatura ambiente. No transferir las muestras de los *Medios de Extracción* a otros recipientes de almacenamiento.

METALES PESADOS—Pipetear 20 mL del extracto de *Agua Purificada* de los frascos de prueba, filtrado si fuera necesario, y transferir a uno de dos tubos para comparación de color de 50 mL y reservar el extracto restante de *Agua Purificada* en los frascos de prueba para utilizarlo en la prueba de *Etilenglicol*. Ajustar el extracto con ácido acético 1 N o hidróxido de amonio 6 N a un pH entre 3,0 y 4,0, utilizando papel indicador de pH de intervalo corto como indicador externo. Diluir con agua hasta aproximadamente 35 mL y mezclar.

Pipetear 2 mL de *Solución Estándar de Plomo* recién preparada (en el día de uso) (ver *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Metales Pesados*) y transferir al segundo tubo para comparación de color, y agregar 20 mL de *Agua Purificada*. Ajustar con ácido acético 1 N o hidróxido de amonio 6 N a un pH entre 3,0 y 4,0, utilizando papel indicador de pH de intervalo corto como indicador externo. Diluir con agua hasta aproximadamente 35 mL y mezclar.

Agregar a cada tubo 1,2 mL de tioacetamida-glicerina básica SR y 2 mL de *Solución Amortiguadora de Acetato de pH 3,5* (ver *Métodos de Prueba, Pruebas Físicoquímicas, Metales Pesados*), diluir con agua hasta 50 mL y mezclar: todo color que se produzca dentro de los 10 minutos en el tubo que contiene el extracto de *Agua Purificada* de los frascos de prueba no excede el que se produce en el tubo que contiene la *Solución Estándar de Plomo*, observando ambos tubos hacia abajo sobre una superficie blanca (1 ppm en el extracto).

PARTES TOTALES DE TEREFTALOÍLO—Determinar la absorbancia del extracto de *Alcohol al 50 por ciento* o de *Alcohol al 25 por ciento* en una celda de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorbancia, aproximadamente a 244 nm (ver (857)), utilizando el blanco de *Medio de Extracción* correspondiente como blanco: la absorbancia del extracto no excede de 0,150, correspondiente a no más de 1 ppm de tereftaloílo total.

Determinar la absorbancia del extracto de *n-Heptano* en una celda de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción, aproximadamente a 240 nm, (ver (857)), utilizando el *Medio de Extracción de n-Heptano* como blanco: la absorbancia del extracto no excede de 0,150, correspondiente a no más de 1 ppm de tereftaloílo total.

ETILENGLICOL—

Solución de Ácido Peryódico—Disolver 125 mg de ácido peryódico en 10 mL de agua.

Ácido Sulfúrico Diluido—Agregar despacio y mezclando constantemente 50 mL de ácido sulfúrico a 50 mL de agua 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 de preparada.

Solución de Cromotropato Disódico—Disolver 100 mg de cromotropato disódico en 100 mL de ácido sulfúrico. Proteger esta solución de la luz y utilizar dentro de los 7 días de preparada.

Solución Estándar—Disolver en agua una cantidad, pesada con exactitud, de etilenglicol y diluir cuantitativamente, y si fuera necesario en diluciones sucesivas, para obtener una solución con una concentración conocida de aproximadamente 1 µg por mL.

Solución de Prueba—Emplear el extracto de *Agua Purificada*.

Procedimiento—Transferir 1,0 mL de la *Solución Estándar* a un matraz volumétrico de 10 mL. Transferir 1,0 mL de la *Solución de Prueba* a un segundo matraz volumétrico de 10 mL. Transferir 1,0 mL del *Medio de Extracción de Agua Purificada* a un tercer matraz volumétrico de 10 mL. Agregar a cada uno de los tres matraces 100 µL de *Solución de Ácido Peryódico*, agitar por rotación suave para 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—Analizar todas las soluciones dentro del plazo de 1 hora después de agregar 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 obtenidas a partir de la *Solución Estándar* y de la *Solución de Prueba* en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorción aproximadamente a 575 nm, (ver (857)), usando la solución del blanco de *Medio de Extracción de Agua Purificada*: la absorbancia de la solución obtenida a partir de la *Solución de Prueba* no excede de la absorbancia de la solución obtenida a partir de la *Solución Estándar*, correspondiendo a no más de 1 ppm de etilenglicol.

MÉTODOS DE PRUEBA

Reflectancia Interna Múltiple

Aparato—Utilizar un espectrofotómetro IR capaz de corregir por el espectro del blanco, equipado con accesorios de reflectancia interna múltiple y una placa de reflectancia interna KRS-5.¹ Un cristal KRS-5 de 2 mm de espesor con un ángulo de incidencia de 45° proporciona un número suficiente de reflejos.

Preparación de la Muestra—Cortar dos secciones planas de un espesor equivalente al espesor promedio de la pared del envase y recortarlas, según sea necesario, a fin de obtener segmentos que tengan un tamaño conveniente para montarlos en el accesorio de reflectancia interna múltiple. Con cuidado para evitar rayar las superficies, secar las muestras con papel seco o, si fuera necesario, limpiarlas con una tela suave humedecida con metanol y dejarlas secar. Montar firmemente las muestras en ambos lados de la placa KRS-5 de reflectancia interna, asegurándose de lograr un contacto superficial adecuado. Antes del montaje en la placa, las muestras pueden comprimirse mediante exposición a temperaturas de aproximadamente 177° a alta presión (15 000 psi o más) para obtener películas uniformes delgadas.

Procedimiento General—Colocar las secciones de la muestra en el accesorio de reflectancia interna múltiple y colocar el conjunto en el haz de la muestra del espectrofotómetro IR. Ajustar la posición de la muestra y de los espejos dentro del accesorio para permitir la máxima transmisión de luz del haz de referencia no atenuado. (Si se trata de un instrumento de haz doble, completar los ajustes en el accesorio y luego atenuar el haz de referencia para permitir una deflexión de escala completa durante el barrido de la muestra.) Determinar el espectro IR de 3500 cm⁻¹ a 600 cm⁻¹ para polietileno y polipropileno, y de 4000 cm⁻¹ a 400 cm⁻¹ para PET y PETG.

Análisis Térmico

Procedimiento General—Cortar una sección que pese aproximadamente 12 mg y colocarla en el platillo para la muestra de prueba. [NOTA—Es esencial un buen contacto entre el platillo y la termocupla para lograr resultados reproducibles.] Determinar el termograma bajo nitrógeno, empleando las condiciones de calentamiento y enfriamiento especificadas para el tipo de resina utilizado, con un equipo capaz de realizar las determinaciones especificadas en *Análisis Térmico* (891).

Para Polietileno—Determinar el termograma bajo nitrógeno a una temperatura entre 40° y 200° con una velocidad de calentamiento entre 2° y 10° por minuto, seguido de enfriamiento a una velocidad entre 2° y 10° por minuto hasta 40°.

Para Polipropileno—Determinar el termograma bajo nitrógeno a una temperatura entre la temperatura ambiente y 30° por encima del punto de fusión. Mantener la temperatura durante 10 minutos, luego enfriar hasta 50° por debajo de la temperatura del pico de cristalización a una velocidad de 10° a 20° por minuto.

Para Tereftalato de Polietileno—Calentar la muestra desde temperatura ambiente hasta 280° a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 20° por minuto. Mantener la muestra a 280° durante 1 minuto. Enfriar rápidamente la muestra hasta temperatura ambiente, volver a calentar hasta 280° a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 5° por minuto.

Para Tereftalato de Polietileno G—Calentar la muestra desde temperatura ambiente hasta 120° a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 20° por minuto. Mantener la muestra a 120° durante 1 minuto. Enfriar rápidamente la muestra hasta temperatura ambiente, volver a calentar hasta 120° a una velocidad de calentamiento de aproximadamente 10° por minuto.

Pruebas Biológicas

Las pruebas biológicas in vitro se realizan según los procedimientos establecidos en *Prueba de Reactividad Biológica, In Vitro* (87). Los componentes que cumplen con los requisitos de las pruebas in vitro no necesitan ser sometidos a pruebas adicionales. No se asigna ningún tipo de designación de clase de plástico para estos materiales. Los materiales que no cumplen con los requisitos de las pruebas in vitro no son adecuados para envases de productos farmacéuticos.

Si se necesita una designación de clase para plásticos y otros polímeros que cumplan con los requisitos del capítulo (87), realizar las pruebas in vivo apropiadas que se especifican en *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vivo* (88), *Clasificación de Plásticos*.

Pruebas Físicoquímicas

Las siguientes pruebas, diseñadas para determinar las propiedades físicas y químicas de los plásticos y sus extractos, están basadas en la extracción del material plástico y es esencial que se emplee la cantidad de plástico indicada. Asimismo, es necesario que el área superficial especificada esté disponible para la extracción a la temperatura indicada.

¹ El accesorio de reflectancia interna múltiple y la placa de KRS-5 se pueden obtener de diversas fuentes, entre las que se incluyen Beckman Instruments, Inc., 2500 Harbor Blvd., Fullerton, CA 92634, y Perkin Elmer Corp., Main Ave., Norwalk, CT 06856.

Parámetros de Prueba—

Medio de Extracción—A menos que se indique algo diferente en alguna de las pruebas específicas descritas a continuación, emplear *Agua Purificada* (ver monografía) como *Medio de Extracción* y mantenerla a una temperatura de 70° durante la extracción de la *Preparación de la Muestra*.

Blanco—Usar *Agua Purificada* cuando se especifique un blanco en las siguientes pruebas.

Aparatos—Emplear un baño de agua y los *Envases de Extracción* según se describen en *Pruebas de Reactividad Biológica, In Vivo* (88), *Clasificación de Plásticos, Aparatos*. Proceder según se indica en el primer párrafo de *Clasificación de Plásticos, Preparación del Aparato*. [NOTA—Los envases y equipos no necesitan estar esterilizados.]

Preparación de la Muestra—Utilizar una porción de una muestra de plástico homogénea, que equivalga a 120 cm² de área superficial total (ambos lados combinados), por cada 20,0 mL de *Medio de Extracción* y subdividir en tiras de aproximadamente 3 mm de ancho y con una longitud lo más próxima posible a 5 cm. Transferir la muestra subdividida a una probeta graduada de vidrio Tipo I de 250 mL con tapón de vidrio y agregar aproximadamente 150 mL de *Agua Purificada*. Agitar durante aproximadamente 30 segundos, drenar y desechar el líquido, y repetir con un segundo lavado.

Extracto de Preparación de la Muestra—Transferir la *Preparación de la Muestra* a un matraz de extracción adecuado y agregar la cantidad requerida de *Medio de Extracción*. Extraer la muestra mediante calentamiento en un baño de agua a la temperatura especificada para el *Medio de Extracción* durante 24 horas. Enfriar, pero a una temperatura no menor a 20°. Pipetear 20 mL del extracto preparado y transferir a un recipiente adecuado. [NOTA—Emplear esta porción en la prueba de *Capacidad Amortiguadora*.] De inmediato decantar el extracto restante recogiendo el filtrado en un recipiente limpiado adecuadamente y sellarlo.

Residuo No Volátil—Transferir, en porciones adecuadas, 50,0 mL del *Extracto de Preparación de la Muestra*, a un crisol tarado adecuado (preferentemente un crisol de sílice fundida que haya sido lavado con ácido) y evaporar la materia volátil en un baño de vapor. Emplear el mismo procedimiento para evaporar 50,0 mL del *Blanco* en un segundo crisol. [NOTA—Si se espera obtener un residuo oleoso, inspeccionar el crisol repetidamente durante la evaporación y el período de secado y reducir el calor si el aceite tiende a ascender por las paredes del crisol.] Secar a 105° durante 1 hora: la diferencia entre las cantidades obtenidas a partir del *Extracto de Preparación de la Muestra* y el *Blanco* no excede de 15 mg.

Residuo de Incineración (281)—[NOTA—No es necesario realizar esta prueba cuando el resultado de la prueba de *Residuo No Volátil* no excede de 5 mg.] Proceder con los residuos obtenidos a partir del *Extracto de Preparación de la Muestra* y del *Blanco* en la prueba para *Residuo No Volátil* descrita anteriormente, utilizando, si fuera necesario, una cantidad adicional de ácido sulfúrico pero agregando la misma cantidad de ácido sulfúrico a cada crisol: la diferencia entre las cantidades de residuo de incineración obtenidas a partir del *Extracto de Preparación de la Muestra* y el *Blanco* no excede de 5 mg.

Metales Pesados—Pipetear 20 mL del *Extracto de Preparación de la Muestra*, filtrado si fuera necesario, y transferir a uno de dos tubos para comparación de color de 50 mL. Ajustar con ácido acético 1 N o hidróxido de amonio 6 N a un pH entre 3,0 y 4,0 utilizando papel indicador de pH de intervalo corto como indicador externo, diluir con agua hasta aproximadamente 35 mL y mezclar.

Pipetear 2 mL de *Solución Estándar de Plomo* y transferir al segundo tubo de comparación de color y agregar 20 mL del *Blanco*. Ajustar con ácido acético 1 N o hidróxido de amonio 6 N a un pH entre 3,0 y 4,0 utilizando papel indicador de pH de intervalo corto como indicador externo, diluir con agua hasta aproximadamente 35 mL y mezclar. Agregar a cada tubo 1,2 mL de tioacetamida-glicerina básica SR y 2 mL de *Solución Amortiguadora de Acetato de pH 3,5*, diluir con agua hasta 50 mL y mezclar: el color marrón que se produzca dentro de los 10 minutos en el tubo que contiene el *Extracto de Preparación de la Muestra* no excede del que se produce en el tubo que contiene la *Solución Estándar de Plomo*, observando ambos tubos hacia abajo sobre una superficie blanca (1 ppm en el extracto).

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

Solución de Plomo Estándar—En el día de su uso, diluir 10,0 mL de *Solución Madre de Nitrato de Plomo* con agua hasta 100,0 mL. Cada mL de *Solución de Plomo Estándar* contiene el equivalente a 10 µg de plomo. Una solución de comparación preparada tomando como base 100 µL de *Solución de Plomo Estándar* por gramo de la sustancia en análisis contiene el equivalente a 1 parte de plomo por partes por millón de la sustancia en análisis.

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

Capacidad Amortiguadora—Valorar potenciométricamente la porción de 20 mL previamente recolectada del *Extracto de Preparación de la Muestra* hasta un pH de 7,0, utilizando ácido clorhídrico 0,010 N o hidróxido de sodio 0,010 N, según se requiera. Tratar una porción de 20,0 mL del *Blanco* en forma similar: si se requiere la misma solución volumétrica tanto para el *Extracto de Preparación de la Muestra* como para el *Blanco*, la diferencia entre los dos volúmenes no es mayor de 10,0 mL; si se requiere ácido para el *Extracto de Preparación de la Muestra* o el *Blanco* y álcali para el otro, el total de los dos volúmenes requeridos no es mayor de 10,0 mL.

(El texto anterior es oficial hasta el 30 de abril de 2020. El texto siguiente será oficial el 1ro de mayo de 2020.) ● (BR 01-may-2017)

Cambio en la redacción:**•INTRODUCCIÓN**

El capítulo *Requisitos de Envasado y Almacenamiento* (659) considera y define los sistemas, y sus materiales y componentes de construcción asociados, que se usan para envasar productos terapéuticos (farmacéuticos, productos biológicos, suplementos dietéticos y dispositivos). Dichos sistemas pueden construirse con materiales y componentes plásticos. Los plásticos usados en los sistemas de envases están compuestos por polímeros homólogos con una variedad de pesos moleculares y contienen aditivos tales como antioxidantes, estabilizantes, lubricantes, plastificantes, colorantes, entre otros. La naturaleza y la cantidad de aditivos en los plásticos usados para los sistemas de envases son dictadas por el tipo de polímero, el uso del polímero y el proceso usado para convertir el polímero en componentes, envases o sistemas de envase.

Los productos terapéuticos entran en contacto directo con los sistemas de envases y sus materiales plásticos de construcción a medida que el producto es fabricado, almacenado y administrado. Dicho contacto puede resultar en una interacción entre los productos terapéuticos y los sistemas de envase y sus materiales o componentes de construcción. Estas interacciones deben ser de tal manera que la aptitud de uso (incluyendo su seguridad y eficacia) del producto terapéutico y de los sistemas de envases no se vea afectada de manera adversa por la interacción. Aunque la aptitud de uso incluye varios aspectos relacionados con la calidad del medicamento envasado y su desempeño, la aptitud de uso tratada en este capítulo es la seguridad del paciente. La obtención de un resultado necesario y deseable se facilita mediante el uso de materiales plásticos de construcción bien caracterizados en componentes, envases y sistemas de envases, y mediante el análisis apropiado de los sistemas de envase.

ALCANCE

El establecimiento de la aptitud de sistemas de envases plásticos para productos terapéuticos implica múltiples pruebas y procedimientos de análisis, tal como se describe brevemente a continuación:

- Evaluación del material: Caracterización de los materiales de construcción de un sistema de envase para evaluar los ingredientes como posibles sustancias extraíbles y potenciales sustancias lixiviables. Dicha caracterización facilita la identificación de materiales que son adecuados para su uso en sistemas de envases.
- Estudio de extracción controlada (simulación): Estudio de extracción controlada (simulación) en las condiciones más exigentes para determinar el grado en el que las sustancias extraíbles pueden convertirse en probables sustancias lixiviables (para información adicional, ver el capítulo *Evaluación de Sustancias Extraíbles Relacionadas con Envases Farmacéuticos y Sistemas de Administración* (1663)).
- Evaluación del producto: Medición en circunstancias reales de las sustancias lixiviables confirmadas en el producto terapéutico en el envase farmacéutico y el sistema de administración destinado para la comercialización (para información adicional, ver el capítulo *Evaluación de Sustancias Lixiviables en Medicamentos Relacionadas con Envases Farmacéuticos y Sistemas de Administración* (1664)).

Además, la información provista por el proveedor de los sistemas de envase plásticos y sus materiales relacionados o componentes de construcción pueden facilitar las evaluaciones de aptitud, puesto que dicha información puede representar adiciones apropiadas o sustitutos de los resultados obtenidos al realizar las pruebas citadas anteriormente.

El proceso de fabricación de un producto terapéutico envasado es complejo. Considerando específicamente el sistema de envase, los sistemas de envases por lo regular constan de componentes que se fabrican de manera individual a partir de materiales plásticos de construcción. Estos materiales plásticos de construcción individuales inicialmente se generan a partir de reactivos que se hacen reaccionar para producir un polímero base, que posteriormente se mezcla con diversos aditivos para producir una resina base. Las resinas base individuales son por sí mismos materiales de construcción o pueden combinarse con aditivos adicionales y coadyuvantes de procesamiento para formar un material plástico de construcción. El análisis de estos materiales plásticos de construcción para establecer que han sido bien caracterizados y que son adecuados para su uso, específicamente considerando la seguridad, en sistemas de envases está dentro del alcance de esta serie de capítulos y se trata en el capítulo *Materiales Plásticos de Construcción* (661.1).

Los materiales plásticos de construcción individuales se combinan para formar componentes del sistema de envase. El sistema de envase se completa ensamblando sus diversos componentes para obtener la forma final. El análisis de los sistemas de envase para establecer que son adecuados para sus usos pretendidos, específicamente en lo que concierne a la seguridad, está dentro del alcance de esta serie de capítulos y se trata en el capítulo *Sistemas de Envases Plásticos para Uso Farmacéutico* (661.2).

Los sistemas de envases ensamblados se llenan con el producto terapéutico mediante diversos métodos y en varios puntos en el proceso de fabricación del sistema de envase, con lo que se genera el producto terapéutico envasado. El análisis de los productos terapéuticos envasados para establecer que son adecuados para su uso pretendido se trata en las monografías farmacopeicas pertinentes al producto terapéutico específico y está fuera del alcance de esta serie de capítulos.

Para mayor información sobre el alcance, la aplicabilidad y otros temas relacionados con el conjunto de capítulos generales (661), ver el capítulo *Evaluación de Sistemas de Envases Plásticos y sus Materiales de Construcción con Respecto a su Impacto sobre la Seguridad del Usuario* (1661). ● (Oficial 01-may-2020)

●(Pospuesto hasta el 1° de mayo de 2020.) ● (BR 01-may-2017)