

Polietilenglicol 3350

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	20-nov-2020; republicado 25-nov-2020
Fecha Oficial	1-dec-2020
Comité de Expertos	Excipientes Complejos

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Excipientes Complejos ha revisado la monografía de Polietilenglicol 3350. El propósito de esta revisión es ampliar la especificación para formaldehído en el *Límite de Formaldehído y Acetaldehído*, a partir de no más de 15 µg/g a no más de 30 µg/g para incluir medicamentos aprobados por la FDA.

El Boletín de Revisión de Polietilenglicol 3350 reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Hong Wang, Senior Manager, Science-Excipients (301-816-8351 o hw@usp.org).

Polietilenglicol 3350

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-peg-3350-20201120-esp>.

Poly(oxy-1,2-ethanediyl), α -hydro- ω -hydroxy-; 1,2-Etanodiol, homopolímero [25322-68-3].

DEFINICIÓN

El Polietilenglicol 3350 es un polímero de adición de óxido de etileno y agua, representado por la fórmula $H(OCH_2CH_2)_nOH$, donde n representa el número promedio de grupos oxietileno. El peso molecular promedio en peso aparente es 3015–3685 g/mol (Da). Contiene no menos de 97,0% y no más de 103,0% de polietilenglicol 3350, calculado con respecto a la sustancia anhidra. Puede contener un antioxidante adecuado.

IDENTIFICACIÓN

- A. PRUEBAS ESPECTROSCÓPICAS DE IDENTIFICACIÓN (197),** *Espectroscopía en el Infrarrojo:* 197A o 197F. Usar una película delgada de la muestra de prueba, fundida si fuera necesario, en el intervalo de 4000 a 650 cm^{-1} , cuando la medición se realiza usando 197F.
- B. IDENTIDAD CROMATOGRÁFICA**
Análisis: Proceder según se indica en la *Valoración*.
Criterios de aceptación: El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*.

VALORACIÓN

PROCEDIMIENTO

Fase móvil: 50 μ g/mL de azida sódica en agua

Solución estándar: 20 mg/mL de ER Polietilenglicol 3350 USP en *Fase móvil*

Solución muestra: 20 mg/mL de Polietilenglicol 3350 en *Fase móvil*

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía (621), Aptitud del Sistema.*)

Modo: HPLC

Detector: Índice de refracción diferencial

Columnas

Guarda columna: 6 mm \times 4 cm; relleno L25 de 6 μ m

Columna analítica: 7,8 mm \times 30 cm; relleno L25 de 6 μ m

Temperaturas

Detector: 35 \pm 1°

Columna: 35 \pm 1°

Velocidad de flujo: 0,8 mL/min

Volumen de inyección: 20 μ L

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—El tiempo de retención de polietilenglicol 3350 es aproximadamente 8,5 minutos.]

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 1,5%

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de polietilenglicol 3350

$[H(OCH_2CH_2)_nOH]$ en la porción de Polietilenglicol 3350 tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Polietilenglicol 3350 USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración de Polietilenglicol 3350 en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 97,0%–103,0% con respecto a la sustancia anhidra

IMPUREZAS

RESIDUO DE INCINERACIÓN (281)

Muestra: 2 g

Análisis: Proceder según se indica, humedeciendo el residuo con 2 mL de ácido sulfúrico.

Criterios de aceptación: No más de 0,1%

LÍMITE DE ÓXIDO DE ETILENO Y DIOXANO

Análisis: Proceder según se indica en *Óxido de Etileno y Dioxano (228), Método II*.

Criterios de aceptación

Óxido de etileno: No más de 1 μ g/g

Dioxano: No más de 10 μ g/g

LÍMITE DE ETILENGLICOL Y DIETILENGLICOL

Fase móvil: 50 μ g/mL de azida sódica en agua

Eluyente: Agua

Solución madre del estándar: 10 mg/g de ER

Dietilenglicol USP y 10 mg/g de ER Etilenglicol USP en *Eluyente*

Solución estándar: Transferir 0,1 g de *Solución madre del estándar* a un matraz volumétrico de 100 mL. Diluir con agua a volumen. La *Solución estándar* contiene 0,01 mg/mL de ER Dietilenglicol USP y 0,01 mg/mL de ER Etilenglicol USP.

Solución muestra: 10 mg/mL de Polietilenglicol 3350 en *Eluyente*

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía (621), Aptitud del Sistema.*)

Modo: HPLC

Detector: Índice de refracción diferencial

Columna: 7,8 mm \times 30 cm; relleno L89 de 7 μ m, tamaño de poro de 125 Å

Temperaturas

Detector: 35 \pm 1°

Columna: 35 \pm 1°

Velocidad de flujo: 0,5 mL/min

Volumen de inyección: 100 μ L

Tiempo de corrida: 30 min

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para dietilenglicol y etilenglicol son 1,0 y 1,1, respectivamente.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 0,9 entre dietilenglicol y etilenglicol

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de dietilenglicol (o etilenglicol) en la porción de Polietilenglicol 3350 tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de dietilenglicol (o etilenglicol) de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de dietilenglicol (o etilenglicol) de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Dietilenglicol USP (o ER Etilenglicol USP) en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración de Polietilenglicol 3350 en la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación

Etilenglicol: No más de 0,062%

Suma de dietilenglicol y etilenglicol: No más de 0,2%

Cambio en la redacción:**• LÍMITE DE FORMALDEHÍDO Y ACETALDEHÍDO**

Solución A: Agua

Solución B: Acetonitrilo

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*.**Tabla 1**

Tiempo ^a (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	50	50
11	0	100

^a El tiempo de equilibrio es 5 minutos.

[NOTA—Usar recipientes de color ámbar y viales para muestreador automático de color ámbar.]

Solución de 2,4-DNPH: Transferir 250 mg de 2,4-dinitrofenilhidrazina (2,4-DNPH) a un matraz volumétrico de 50 mL, agregar 20,0 mL de acetonitrilo y agitar por rotación suave para mezclar. Agregar 3,0 mL de ácido clorhídrico al matraz y agitar por rotación suave para mezclar. Someter a ultrasonido hasta disolver todos los sólidos y diluir con acetonitrilo a volumen.

Solución de formaldehído-2,4-DNPH: 100 µg/mL de equivalente de aldehído en acetonitrilo¹

Solución de acetaldehído-2,4-DNPH: 1000 µg/mL de equivalente de aldehído en acetonitrilo²

Solución madre de formaldehído: Transferir 500 µL de *Solución de formaldehído-2,4-DNPH* a un matraz volumétrico de 10 mL. Diluir con acetonitrilo a volumen. La concentración de formaldehído es 5,0 µg/mL.

Solución madre de acetaldehído: Transferir 500 µL de *Solución de acetaldehído-2,4-DNPH* a un matraz volumétrico de 10 mL. Diluir con acetonitrilo a volumen. La concentración de acetaldehído es 50,0 µg/mL.

Solución estándar: Transferir 1,5 mL de *Solución madre de formaldehído* y 1,2 mL de *Solución madre de acetaldehído* a un matraz volumétrico de 10 mL. Diluir con acetonitrilo a volumen y mezclar bien. Las concentraciones de formaldehído y acetaldehído son 0,75 y 6,0 µg/mL, respectivamente.

Solución muestra: Transferir 0,5 g de Polietilenglicol 3350 a un matraz volumétrico de 10 mL. Agregar 1,0 mL de acetonitrilo al matraz y agitar por rotación suave para disolver la muestra. Agregar 2,0 mL de *Solución de 2,4-DNPH* al matraz y agitar por rotación suave para mezclar. Dejar que la solución reaccione durante 15 minutos, luego diluir con acetonitrilo a volumen.

Sistema cromatográfico(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** UV 360 nm**Columna:** 3,0 mm × 15 cm; relleno L7 de 3,5 µm, tamaño de poro de 80 Å**Temperatura de la columna:** 30 ± 1°**Velocidad de flujo:** 0,65 mL/min**Volumen de inyección:** 5 µL**Aptitud del sistema****Muestra:** *Solución estándar*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para formaldehído y acetaldehído son 1,0 y 1,2, respectivamente.]

Requisitos de aptitud**Resolución:** No menos de 2,0 entre formaldehído y acetaldehído**Análisis****Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el contenido de formaldehído (o acetaldehído), en µg/g, en la porción de Polietilenglicol 3350 tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U)$$

 r_U = respuesta del pico de formaldehído (o acetaldehído) de la *Solución muestra* r_S = respuesta del pico de formaldehído (o acetaldehído) de la *Solución estándar* C_S = concentración de formaldehído (o acetaldehído) en la *Solución estándar* (µg/mL) C_U = concentración de Polietilenglicol 3350 en la *Solución muestra* (g/mL)**Criterios de aceptación****Formaldehído:** No más de [▲]30 µg/g[▲] (BR 1-dic-2020)**Suma de formaldehído y acetaldehído:** No más de 200 µg/g**PRUEBAS ESPECÍFICAS****• PESO MOLECULAR PROMEDIO EN PESO APARENTE Y POLIDISPERSIDAD****Fase móvil:** Agua

Solución estándar: Preparar 1,0 mg/mL de cada uno de cinco estándares de polietilenglicol con pesos moleculares de 1000; 2000; 3000; 4000 y 6000 Daltons (g/mol) en *Fase móvil*, separadamente en cinco matraces individuales. Pasar una porción de cada solución a través de un filtro de politetrafluoroetileno (PTFE) para jeringa con un tamaño de poro de 0,45 µm.³ Desechar los primeros 2 mL y transferir la solución para el análisis.

Solución muestra: 1,0 mg/mL de Polietilenglicol 3350 en *Fase móvil*. Pasar una porción de la solución a través de un filtro de PTFE para jeringa con un tamaño de poro de 0,45 µm.³ Desechar los primeros 2 mL y transferir la solución para el análisis.

Sistema cromatográfico(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)**Modo:** HPLC**Detector:** Índice de refracción diferencial**Columna:** 7,8 mm × 30 cm; relleno L37 de 6 µm**Temperaturas****Detector:** 35 ± 1°**Columna:** 35 ± 1°**Velocidad de flujo:** 0,8 mL/min**Volumen de inyección:** 10 µL**Tiempo de corrida:** 18 min**Análisis****Muestras:** *Soluciones estándar* y *Solución muestra*

inyectar por separado en el cromatógrafo volúmenes iguales de las *Soluciones estándar* y de la *Solución muestra*, registrar los cromatogramas, y determinar los máximos de los picos de elución y los tiempos de retención correspondientes para los cinco estándares de polietilenglicol.

Curva de calibración: Graficar los tiempos de retención en el eje x en función del logaritmo M_p (M_p : pesos moleculares de los picos) en el eje y para los picos del estándar de polietilenglicol a fin de generar una curva de calibración usando un software adecuado para cromatografía de permeación en gel o cromatografía de exclusión por tamaño (GPC/SEC, por sus siglas en inglés).

¹ Disponible en Sigma-Aldrich Corporation o equivalente.² Disponible en Sigma-Aldrich Corporation o equivalente.³ Los filtros para jeringa Millipore® Millex® para HPLC, con membrana LCR de PTFE hidrofílico, o cualquier otro filtro equivalente son adecuados.

Cálculos: Computar los datos usando el mismo software para GPC/SEC y determinar los pesos moleculares promedio en número y en peso, M_N y M_W , en g/mol (Da), respectivamente, para el cromatograma de la *Solución muestra*.

Calcular la polidispersidad para Polietilenglicol 3350:

$$\text{Resultado} = M_W/M_N$$

M_W = peso molecular promedio en peso de la *Solución muestra* (g/mol)

M_N = peso molecular promedio en número de la *Solución muestra* (g/mol)

Criterios de aceptación: El valor de peso molecular promedio en peso aparente es 3015–3685 g/mol. La polidispersidad es 90%–110% del valor declarado en la etiqueta o se encuentra dentro del intervalo indicado en la etiqueta.

• ÍNDICE DE HIDROXILO

Solución de anhídrido ftálico: Colocar 49,0 g de anhídrido ftálico en un frasco de color ámbar y disolver en 300 mL de piridina, obtenida de un frasco recientemente abierto o piridina que haya sido recientemente destilada sobre anhídrido ftálico. Agitar de manera vigorosa hasta disolver completamente. Agregar 7 g de imidazol, agitar cuidadosamente por rotación suave hasta disolver y dejar en reposo durante 16 horas antes de usar.

Solución muestra: Introducir cuidadosamente 25,0 mL de *Solución de anhídrido ftálico* en un frasco seco, resistente a la presión y al calor. Agregar 12,0 g de Polietilenglicol 3350. Agregar 25 mL de piridina, obtenida de un frasco recientemente abierto o piridina que haya sido recientemente destilada sobre anhídrido ftálico. Agitar por rotación suave hasta disolver, tapar el frasco y envolverlo bien en una bolsa de tela.

Blanco: 25,0 mL de *Solución de anhídrido ftálico* más cualquier piridina adicional agregada al frasco

Análisis: Sumergir el frasco en un baño de agua mantenido a una temperatura entre 96° y 100°, a la misma profundidad que la de la mezcla en el frasco. Retirar el frasco del baño después de 5 minutos y, sin desenvolverlo, agitar por rotación suave durante 30 segundos para homogeneizar. Calentar en el baño de agua durante 60 minutos, luego retirar del baño y dejar que se enfríe a temperatura ambiente. Destapar el frasco con cuidado para liberar

cualquier presión que pueda existir, sacar de la bolsa, agregar 10 mL de agua y agitar por rotación suave minuciosamente. Esperar 2 minutos, agregar 0,5 mL de una solución de fenolftaleína en piridina (1 en 100) y valorar con hidróxido de sodio 0,5 N SV hasta el primer color rosado que persista durante 15 segundos. Realizar una determinación con el blanco.

Calcular el índice de hidroxilo:

$$\text{Resultado} = [M_r \times (V_B - V_S) \times N] / W$$

M_r = peso molecular de hidróxido de potasio, 56,11

V_B = volumen de hidróxido de sodio 0,5 N consumido en la prueba del blanco (mL)

V_S = volumen de hidróxido de sodio 0,5 N consumido en la prueba real (mL)

N = normalidad exacta de la solución de hidróxido de sodio

W = peso de Polietilenglicol 3350 tomado para la prueba (g)

Criterios de aceptación: 30–38

• ACIDEZ Y ALCALINIDAD

Solución muestra: Disolver 5,0 g de Polietilenglicol 3350 en 100 mL de agua exenta de dióxido de carbono.

Análisis: Agregar 0,3 mL de una solución saturada de cloruro de potasio a la *Solución muestra*. La solución de prueba se debe mantener a $25 \pm 2^\circ$ durante la medición. Medir el pH según se indica en *pH* (791).

Criterios de aceptación: 4,5–7,5

• DETERMINACIÓN DE AGUA (921), Método I

Muestra: 2,0 g

Criterios de aceptación: No más de 1,0%

REQUISITOS ADICIONALES

• **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases impermeables. Proteger de la luz solar directa. Evitar la exposición al calor excesivo.

• **ETIQUETADO:** Etiquetar indicando su polidispersidad (M_W/M_N) o su intervalo de polidispersidad. Etiquetar indicando el nombre y la cantidad de cualquier antioxidante agregado.

• ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)

ER Dietilenglicol USP

ER Etilenglicol USP

ER Polietilenglicol 3350 USP