



Recipientes plásticos para soluções parenterais (ISO 15747:2010, MOD)

APRESENTAÇÃO

1) Este 1º Projeto foi elaborado pela Comissão de Estudo de Recipientes Plásticos para Soluções Parenterais (CE-51:003.06) do Organismo de Normalização Setorial de Embalagem e Acondicionamento Plásticos (ABNT/ONS-51), nas reuniões de:

14.04.2011	11.05.2011	09.06.2011
17.07.2011	05.03.2012	07.12.2012

2) Este 1º Projeto é previsto para cancelar e substituir a(s) ABNT NBR 11818:1991, quando aprovado, sendo que nesse ínterim a referida norma continua em vigor;

3) Este Projeto de Norma é previsto para ser uma adoção modificada da ISO 15747:2010;

4) Não tem valor normativo;

5) Aqueles que tiverem conhecimento de qualquer direito de patente devem apresentar esta informação em seus comentários, com documentação comprobatória;

6) Este Projeto de Norma será diagramado conforme as regras de editoração da ABNT quando de sua publicação como Norma Brasileira.

7) Tomaram parte na elaboração deste Projeto:

Participante	Representante
ABRASP/FRENESIUS	Andre Jochen
AMPELLINI CONSULTORIA	Marico Maeda Kobo
BAXTER	Carolina K. Rodrigues
BAXTER	Suzy Mara G. Silva
BAXTER	Alba Santos
BAXTER	André H. C. Sabaini
BAXTER	Bianca Puccia Soldera
BEKER	Ana Beatriz Campos
BEKER	Daniela Pacheco
BBRAUN	Adriana Marques da Silva
BBRAUN	Ana Paula de Carvalho
BIOSENSOR	André Luiz Cosentino
BRASKEM	Emerson Madaleno



BRASKEM	Isaack Inoue
BRASKEM	Jefferson S. Bravo
CETEA/ITAL	Sandra Balan
CETEA/ITAL	Raquel Massulo Souza
CETEA/ITAL	Rosa Maria Alves
CETEA/ITAL	Paulo Kiyataka
EQUIPLEX	Patrice Perillo Louly
EUROFARMA	João Elias
EUROFARMA	Meire G. Okamoto
FRESENIUS	José Carlos da Silva
FRESENIUS	Nágela Viana de Melo
HALEXISTAR	Gisele Badauy
HALEXISTAR	Zanone A. C. Junior
HALEXISTAR	Viviane Desideri
HARTMANN	Carlos Alberto Sarmiento e Silva
INSTITUTO DO PVC	Claudia Takahashi
INSTRON	Mauro A. Leamari
JP FARMACEUTICA	Ana Claudia Z.Bassi
JP FARMACEUTICA	Armando Verceze
KRATON	Nei S. Domingues Jr.
KRATON	Rafael Zangarini
PLATEST	Roberto Argentino
POLIMATE	José Monteiro Neto
SEALED AIR/CRYOVAC	Fabio Luis Osorio



Recipientes plásticos para soluções parenterais (ISO 15747:2010, MOD)

Plastic containers for intravenous injections

Prefácio

A Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) é o Foro Nacional de Normalização. As Normas Brasileiras, cujo conteúdo é de responsabilidade dos Comitês Brasileiros (ABNT/CB), dos Organismos de Normalização Setorial (ABNT/ONS) e das Comissões de Estudo Especiais (ABNT/CEE), são elaboradas por Comissões de Estudo (CE), formadas por representantes dos setores envolvidos, delas fazendo parte: produtores, consumidores e neutros (universidades, laboratórios e outros).

Os Documentos Técnicos ABNT são elaborados conforme as regras das Diretivas ABNT, Parte 2.

Esta Norma é uma adoção modificada da ISO 15747:2010, que foi elaborada pelo Comitê Técnico *Transfusion, infusion and injection, and blood processing equipment for medical and pharmaceutical use* (ISO/TC 76), conforme ISO/IEC Guide 21-1:2005.

Nesta Norma, as modificações são apresentadas dentro de caixas de texto. Os desvios e suas justificativas são apresentadas a seguir.

4.1.8 Sítio de acesso, 1º parágrafo Inclusão da palavra “manualmente”.

Justificativa: O ensaio manual simula as reais condições de uso.

Anexo A, A.3, 1º parágrafo Alteração da temperatura de $(- 25 \pm 5)^\circ\text{C}$ para $(- 5 \pm 5)^\circ\text{C}$.

Justificativa: Mantendo a condição atual da ABNT NBR 11818 que atende à realidade climática brasileira, zona 4B, quente e úmido. De acordo com a classificação *International Climatic Zones* adotada para o estudo de estabilidade, o Brasil é classificado na zona climática IV (*Hot, Humid*) com temperatura calculada de $26,7^\circ\text{C}$ (fonte: Farmacopéia Americana – USP 34 pág. 694). Na prática, as condições de temperatura que as soluções parenterais estarão sujeitas durante o transporte e armazenamento no Brasil não atingirão condições extremas de baixas temperaturas como a citada na ISO 15747, ou seja, as soluções parenterais não ficam expostas à temperatura de $(-25 \pm 5)^\circ\text{C}$.

Anexo A, A.6, 1º parágrafo Retirada a condição: “a $(20 \text{ a } 30)^\circ\text{C}$, com uma umidade relativa de $(40 \pm 5) \%$, e sem exposição à luz direta.”

Justificativa: Excluída a condição preconizada pela ISO 15747 (a $20 \text{ a } 30^\circ\text{C}$, com uma umidade relativa de $40 \pm 5\%$, e sem exposição à luz direta), pois este ensaio é preconizado pela ANVISA através da RE nº 1/2005, evitando a duplicidade de ensaios em condições diferentes com o mesmo objetivo.



Anexo A, A.7

Inclusão do 3º parágrafo

Justificativa: Inclusão do 3º parágrafo para contemplar processos contínuos de fabricação, onde não é possível a retirada de recipientes vazios para a realização do ensaio.

Anexo B, B.10, 1º e 2º parágrafos

Alteração da expressão “água destilada” para “água purificada”.

Justificativa: Alteração do termo “água destilada” por “água purificada”, pois a água purificada é comumente utilizada nos laboratórios brasileiros de controle de qualidade para a realização de ensaios. De acordo com a Farmacopéia Americana, a água purificada pode ser usada para as análises em laboratórios de controle de qualidade (fonte: USP 34 – pág. 792). A água para a realização de ensaios precisa ser pura para não interferir no resultado analítico, este é o preceito básico. Portanto, o importante é o grau de pureza da água para análise que deve ser adequado, independentemente do processo de obtenção (ultrafiltração, osmose reversa etc).

Anexo C, C.1.1

Substituição do 1º parágrafo.

Justificativa: Substituição de “partes específicas da ISO 10993” por “farmacopéias”, pois as Farmacopéias Brasileira 5ª edição e Americana 34ª edição abordam ensaios *in vitro* e *in vivo* para avaliação de recipientes plásticos para uso farmacêutico, sendo que estas metodologias são oficiais e aceitas pela ANVISA.

Anexo C, C.2, 1º parágrafo

Inclusão de exemplo de microorganismo e da frase “segundo as boas práticas de laboratório”

Justificativa: Inclusão do exemplo de microorganismo *Serratia marcescens* (microorganismo com tamanho/diâmetro menor que o *Bacillus subtilis*, proporcionando maior desafio ao processo) e a frase “Segundo as boas práticas de laboratório”, sendo que estas inclusões não interferem tecnicamente no ensaio.

Anexo C, C.4, 1º parágrafo

Substituição do 1º parágrafo.

Justificativa: Substituição de “ISO 10993-5” por “farmacopéia relevante”, da mesma forma que está citado no ensaio de endotoxinas bacterianas, pois as Farmacopéias Brasileira 5ª edição e Americana 34ª edição abordam ensaios *in vitro* e *in vivo* para avaliação da citotoxicidade (reatividade biológica) de recipientes plásticos para uso farmacêutico, sendo que estas metodologias são oficiais e aceitas pela ANVISA.



O Escopo desta Norma Brasileira em inglês é o seguinte:

Scope

This Standard contains requirements that relate to the safe handling and the physical, chemical and biological testing of plastic containers for parenterals.

This Standard is applicable to plastic containers for parenterals having one or more chambers and having a total nominal capacity in the range of 50 ml to 5 000 ml such as film bags or blow-moulded plastic bottles for direct administration of infusion (injection) solutions.

1 Escopo

Esta Norma define os requisitos e métodos de ensaios físicos, químicos e biológicos de recipientes plásticos para soluções parenterais.

Esta Norma é aplicável a recipientes plásticos para soluções parenterais com uma ou mais câmaras e com uma capacidade nominal total de 50 mL a 5 000 mL, tais como bolsas flexíveis e frascos plásticos moldados por sopro para administração direta de soluções parenterais.

2 Referências normativas

Os documentos relacionados a seguir são indispensáveis à aplicação deste documento. Para referências datadas, aplicam-se somente as edições citadas. Para referências não datadas, aplicam-se as edições mais recentes do referido documento (incluindo emendas).

ISO 2859-1, *Procedimentos de amostragem para inspeção por atributos — Parte 1: Esquemas de amostragem indexados por limite de qualidade de aceitação (AQL) para inspeção lote-a-lote*

ABNT NBR ISO 8536-4, Equipamento de infusão para uso médico
Parte 4: Equipos de infusão para uso individual, alimentação por gravidade

ISO 10993 (todas as partes), *Avaliação biológica de dispositivos médicos*

3 Termos e definições

Para os efeitos deste documento, aplicam-se os seguintes termos e definições.

3.1

sítio de acesso

local do recipiente plástico que consiste do sítio de infusão e do sítio de injeção, se for o caso

3.2

cobertura (lacre)

parte que protege o sítio de acesso durante a armazenagem e também fornece evidência de que o recipiente plástico não foi adulterado

NOTA A cobertura também pode envolver o recipiente inteiro (por exemplo, bolsa externa).



3.3

recipiente vazio identificado

recipiente plástico vazio com identificação, adequado para a aceitação, armazenagem e administração da solução parenteral

3.4

alça de sustentação

parte do recipiente plástico que é usada para pendurá-lo

3.5

identificação

rótulo ou impressão ou gravação em relevo

3.6

recipiente cheio

recipiente plástico preenchido até sua capacidade nominal com solução parenteral e com identificação para armazenagem e administração do produto

3.7

sítio de injeção

local para injetar produtos farmacêuticos

NOTA 1 O sítio de injeção e o sítio de infusão podem ser idênticos.

NOTA 2 Alguns recipientes intencionalmente não têm um sítio de injeção.

3.8

sítio de infusão

local para inserção do dispositivo de infusão

3.9

capacidade nominal

volume de solução parenteral declarado de um recipiente plástico

3.10

recipiente vazio não identificado

recipiente plástico vazio que ainda não foi esterilizado e não tem identificação

3.11

filme flexível

filme plástico destinado à produção de bolsas

4 Requisitos

4.1 Requisitos físicos

4.1.1 Compatibilidade do processo de fabricação

O recipiente cheio deve cumprir os requisitos descritos em 4.1.2 a 4.1.5 e 4.1.7 a 4.1.10 após o processo de fabricação (tal como esterilização).



4.1.2 Resistência à temperatura, pressão e vazamento

O recipiente cheio deve suportar estresse térmico alternado, deve ser resistente à pressão e deve ser livre de vazamento quando ensaiado conforme especificado em A.3.

4.1.3 Resistência à queda

O recipiente cheio deve permanecer sem danos após queda livre quando ensaiado conforme especificado em A.4.

4.1.4 Transparência

O recipiente cheio deve ter transparência que possibilite a verificação do aspecto e limpidez da solução nele contida, permitindo a observação de partículas, turvações ou mudanças de cor da solução quando ensaiado conforme especificado em A.5. Procedimentos alternativos podem ser usados.

NOTA Recomenda-se a consideração do bloqueio de radiação UV dependendo do conteúdo do recipiente.

4.1.5 Permeabilidade ao vapor de água

A menos que definido em contrário para aplicações e usos específicos, o recipiente cheio não pode perder mais do que 5 % de sua massa durante o período de uso, quando ensaiado conforme especificado em A.6.

NOTA Recomenda-se que a permeabilidade a outros gases (por exemplo, oxigênio) seja considerada dependendo do conteúdo do recipiente.

4.1.6 Material particulado

Recipientes cheios devem ser fabricados para que seja evitado material particulado.

Quando recipientes vazios são ensaiados conforme especificado em A.7, não mais do que 25 partículas com diâmetro $\geq 10 \mu\text{m}$ e não mais do que 3 partículas com diâmetro $\geq 25 \mu\text{m}$ devem ser encontradas por mililitro de capacidade nominal. Soluções parenterais acabadas nos recipientes cheios devem cumprir as exigências de farmacopéia relevantes para matéria particulada em produto acabado.

4.1.7 Cobertura (lacre)

O sítio de acesso deve ser protegido por uma cobertura (lacre). Sua integridade é determinada por inspeção visual. Deve ser possível remover a cobertura (lacre) sem usar dispositivo mecânico.

4.1.8 Sítio de acesso

Deve ser possível perfurar manualmente o sítio de infusão com a ponta perfurante de um equipo de infusão conforme especificado na ABNT NBR ISO 8536-4.

Caso o ensaio seja realizado com dispositivo mecânico a força não pode exceder 200 N a uma taxa de inserção de $500 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$, quando ensaiado conforme especificado em A.8.



4.1.9 Firmeza e estanqueidade da conexão do equipo com o sítio de infusão

O material e desenho do sítio de acesso devem ser adequados para aceitar a ponta perfurante de um equipo de infusão de acordo com a ABNT NBR ISO 8536-4, para vedar o sítio de infusão e para segurar a ponta perfurante firmemente quando sujeita a carga de tensão. Quando ensaiado conforme especificado em A.9, não pode ocorrer vazamento e a ponta perfurante não pode deslizar para fora do sítio de infusão. A força de remoção deve ser maior do que 15 N.

4.1.10 Sítio de injeção

Se o recipiente cheio tiver um sítio de injeção, este não pode vaziar após a punção e remoção da cânula quando ensaiado conforme especificado em A.10.

4.1.11 Resistência da alça de sustentação

Deve ser possível pendurar o recipiente cheio quando estiver em uso. A alça deve suportar uma carga de tensão quando ensaiado conforme especificado em A.11.

4.1.12 Identificação

Os caracteres de identificação devem ser claramente legíveis, e rótulos afixados não podem se desprender quando ensaiados conforme especificado em A.12.

4.2 Requisitos químicos

4.2.1 Requisitos para o recipiente vazio ou filme flexível

O recipiente vazio ou filme flexível devem atender aos requisitos descritos nas farmacopéias relevantes. Adicionalmente, pode ser ensaiado conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 — Requisitos para o recipiente vazio ou filme flexível

Requisitos	Limite máximo	Ensaio conforme descrito em
Resíduo de ignição:		B.2
Polioléfinas	5 mg/g	
Cloreto de polivinila, contendo plastificantes	1 mg/g	
Metais: Ba, Cd, Cr, Cu, Pb, Sn	para cada metal, 3 mg/kg	B.3

4.2.2 Requisitos para o líquido extrator

O líquido extrator deve ser preparado conforme descrito em B.4. Não é permitido coloração, porém é permitido fraca opalescência do líquido extrator. Ele deve atender aos requisitos especificados na Tabela 2.



Tabela 2 — Requisitos para o líquido extrator

Requisitos	Limite máximo	Ensaio conforme descrito em
Acidez ou alcalinidade	0,4 mL de solução de hidróxido de sódio [$c(\text{NaOH}) = 0,01 \text{ mol/L}$] 0,8 ml de ácido clorídrico [$c(\text{HCl}) = 0,01 \text{ mol/L}$]	B.6
Absorbância em ultra-violeta (UV)	na variação de 230 nm a 360 nm: $\leq 0,25$ para recipientes de infusão com capacidade nominal $\leq 100 \text{ mL}$ $\leq 0,2$ para recipientes de infusão com capacidade nominal $> 100 \text{ mL}$	B.7
Resíduo de evaporação	5 mg	B.8
Substâncias oxidáveis	1,5 mL	B.9
Amônia	0,8 mg/L	B.10
Metais: Ba, Cr, Cu, Pb Sn, Cd Al	para cada metal: 1 mg/L para cada metal: 0,1 mg/L 0,05 mg/L	B.11
Metais pesados	2 mg/L	B.12

4.3 Requisitos biológicos

4.3.1 Impermeabilidade aos microorganismos

O recipiente de infusão deve ser impermeável à microorganismos quando ensaiado conforme descrito em C.2.

4.3.2 Migração/tolerância

Os recipientes cheios (ver 3.6) não devem liberar na solução de infusão quaisquer substâncias em tais quantidades que tenham um efeito pirogênico ou tóxico quando ensaiados conforme descrito em C.3, C.4 e na série ISO 10993.

5 Identificação

A identificação deve estar de acordo com as leis e especificações relevantes.



6 Aplicação dos ensaios

Deve-se fazer uma distinção entre o ensaio de tipo e o ensaio de rotina. Todos os ensaios especificados nos Anexos A a C são ensaios de tipo. Eles devem ser repetidos se uma ou mais das seguintes condições forem modificadas significativamente de modo que os requisitos conforme descritos na Seção 4 possam ser afetados:

- desenho;
- composição do plástico;
- processo de fabricação do recipiente de infusão;
- processo de esterilização.



Anexo A (normativo)

Ensaaios físicos

A.1 Geral

Os ensaios físicos devem ser realizados usando um recipiente cheio até a capacidade nominal com solução parenteral ou com água.

A.2 Amostragem

Tomar amostras exigidas para os ensaios especificados em A.3 a A.12 de acordo com as exigências de controle de qualidade estatístico conforme ISO 2859-1.

A.3 Resistência à temperatura, pressão e vazamento

Armazenar os recipientes plásticos por 24 horas a $(-5 \pm 5)^\circ\text{C}$ e subseqüentemente por 24 horas a $(50 \pm 5)^\circ\text{C}$, e depois submetê-los a uma pressão interna de 50 kPa entre duas placas planas paralelas a $(20 \text{ a } 30)^\circ\text{C}$. Manter esta pressão por 15 minutos. Um método de ensaio equivalente pode ser usado em que uma pressão externa, tal como um manguito de pressão, é aplicada ao recipiente cheio a fim de gerar uma pressão interna equivalente.

O ensaio está aprovado se nenhum vazamento puder ser determinado por inspeção visual. O ensaio não se aplica aos lacres internos que separam câmaras dentro do recipiente.

A.4 Resistência à queda

Deixar cair os recipientes cheios sobre uma superfície dura, rígida, lisa a uma temperatura de $(20 \text{ a } 30)^\circ\text{C}$. Determinar a altura da queda de acordo com a Tabela A.1, dependendo da capacidade nominal do recipiente de infusão.

O ensaio está aprovado se nenhum recipiente cheio se quebrar ou nenhum vazamento puder ser determinado à inspeção visual.

Tabela A.1

Capacidade nominal mL	Altura da queda m
50 a 749	1,00
750 a 1 499	0,75
1 500 a 2 499	0,50
2 500 ou mais	0,25

A.5 Transparência

Preparar uma suspensão-mãe como segue:



- a) Dissolver 6,0 g de sulfato de hidrazina para análise em 400 mL de água clara.
- b) Dissolver 60,0 g de hexametenotetramina para análise em 400 mL de água clara.
- c) As duas soluções são despejadas consecutivamente em uma proveta graduada de 1 L, preenchida até 1 L com água clara.
- d) Deixar a solução descansar por 48 horas a (20 a 30) °C para formar uma suspensão de formazina.

Diluir a suspensão-mãe de acordo com a) até d) 1:100. Preencher um recipiente de infusão vazio até a capacidade nominal com a suspensão diluída, e preencher com água clara outro recipiente de infusão esvaziado. No caso de recipientes de infusão que foram esterilizados, deixe-os em repouso por 3 horas antes da inspeção.

O ensaio está aprovado se, à inspeção visual, a turvação da suspensão de formazina em comparação à água for claramente detectável contra um fundo preto, de acabamento fosco. Conduzir a inspeção em uma intensidade de iluminação na variação (8 000 a 10 000) lx fornecida por fontes de luz incandescentes acima e abaixo do recipiente, que iluminem o recipiente em um ângulo de aproximadamente 90° com o eixo de observação. As fontes de luz devem iluminar o recipiente de infusão diretamente, isto é, ser protegidas dos olhos do analista.

Ao invés da suspensão de formazina supracitada, um padrão e/ou método equivalente pode ser usado.

A.6 Permeabilidade ao vapor de água

Armazenar recipientes cheios em condições de temperatura e umidade relativa de acordo com a legislação vigente.

A menos que definido de outra forma para aplicações ou usos específicos, o teste está aprovado se a taxa de diminuição de massa para cada recipiente de infusão individual não exceder 5 % durante o período de uso. Métodos adequados para encurtar a duração dos ensaios são permitidos (por exemplo, teste acelerado conforme definido em legislação vigente).

A.7 Material particulado

Preencher recipientes vazios, sob condições de sala limpa até a capacidade nominal, com água para injeção que tenha sido filtrada previamente por um filtro de membrana com um tamanho de poro de 0,2 µm. Processar os recipientes de acordo com seu uso pretendido (envase, esterilização) e armazenar por pelo menos 12h.

Determinar então o teor de partículas dos conteúdos do recipiente vazio usando um dispositivo de contagem de partículas que funciona de acordo com o método de bloqueio da luz. Levar em conta os valores da amostra do branco.

Este ensaio não se aplica ao processo de fabricação contínuo, como por exemplo *blow fill seal* e *form fill seal*.



A.8 Capacidade de penetração

Perfurar os recipientes cheios no sítio de infusão com uma ponta perfurante de ensaio de acordo com a ABNT NBR ISO 8536-4.

A.9 Firmeza e estanqueidade da conexão do equipo com o sítio de infusão

Após perfurar os recipientes cheios conforme descrito em A.8, cada ponta perfurante de ensaio deve permanecer no sítio de infusão por 5 h. Depois disso, colocar os recipientes cheios entre duas placas planas paralelas, submetidas a uma pressão interna de 20 kPa por 15 segundos, e inspecionar se há algum vazamento. Após concluir o ensaio de pressão, medir a força necessária para remoção de cada ponta perfurante de ensaio do sítio de infusão a uma velocidade de 100 mm·min⁻¹.

Se o recipiente plástico for destinado ao uso com um manguito de pressão, realizar o ensaio com uma pressão interna de 50 kPa por 15 minutos.

A.10 Firmeza do sítio de injeção

Puncionar o sítio de injeção do recipiente cheio (após esterilização) com uma cânula com diâmetro externo de 0,6 mm ou calibre 23G. Manter a cânula em posição por 15 segundos. Depois que a cânula é removida, ensaiar o sítio de injeção imerso em água e submeter a uma pressão de 20 kPa por 15 segundos. Examinar se não há sinais de vazamento de ar no sítio de injeção.

A.11 Resistência da alça de sustentação

Pendurar o recipiente cheio (como definido em 3.6) usando a alça de sustentação (como definido em 3.4), e então aplicar uma força de tração adicional de 15 N por 60 minutos.

A.12 Identificação

Armazenar os recipientes cheios completamente submersos em água por 24 horas a (20 a 30) °C. Os caracteres devem permanecer claramente legíveis. Os rótulos não podem se desprender.



Anexo B (normativo)

Ensaio químicos

B.1 Geral

Os ensaios químicos se aplicam ao recipiente vazio ou ao filme flexível.

Para todos os ensaios químicos especificados, métodos equivalentes conforme descritos nas farmacopéias podem ser usados.

B.2 Determinação do resíduo de ignição

Pesar 1,00 g a 2,00 g do material do recipiente (em pequenos pedaços) em um cadinho adequado que tenha passado por ignição, resfriamento e pesagem. Aquecer a (100 a 105) °C por 1 hora. Depois fazer ignição a (550 ± 25) °C. Deixar esfriar em um dessecador e pesar. Repetir a ignição até uma massa constante ser obtida. Calcular a massa do resíduo na ignição por grama de material inicial.

Métodos equivalentes conforme descritos nas farmacopéias podem ser usados.

B.3 Determinação de metais no plástico

Determinar os metais presentes por análise espectrofotométrica de uma lixívia do resíduo da ignição com ácido clorídrico.

Métodos equivalentes conforme descritos nas farmacopéias podem ser usados.

B.4 Preparação do líquido extrator

Preencher o recipiente vazio duas vezes até a capacidade nominal com água para injeção, agitar por aproximadamente 1 minuto e depois esvaziar. Após drenar a água de enxágüe, preencher o recipiente vazio até a capacidade nominal com água para injeção. Comprimir então o recipiente para que o ar restante escape do recipiente, e depois feche-o. Extrair o recipiente por pelo menos 30 minutos em vapor pressurizado, saturado a (121 ± 2) °C. Usar 250 mL de água para injeção como solução de comparação (amostra de branco). Os tempos de aquecimento e resfriamento não estão incluídos na exigência de tempo de ciclo de 30 minutos.

Se apropriado, a extração pode ser realizada sobre pedaços de filme flexível ou recipiente vazio. Usar pedaços com uma área de superfície total de 1 500 cm². Lavar este material duas vezes com 100 mL de água para injeção e descartar a água após o uso. Drenar os pedaços, cobri-los com 250 mL de água para injeção e extrair por 30 minutos em vapor pressurizado, saturado a (121 ± 2) °C. Como solução de comparação(amostra de branco), tratar a água para injeção da mesma maneira.

Se o recipiente não for destinado à esterilização em temperaturas de pelo menos 121 °C, então a extração também pode ser realizada a (100 ± 2) °C por um período de 2 horas ou a (70 ± 2) °C por um período de (24 ± 2) horas, caso em que a temperatura selecionada não deve ser inferior àquela em que o recipiente de infusão é usado.



Na eventualidade da solução resultante da extração de um único recipiente ou única amostra de filme flexível ter volume insuficiente para permitir todos os ensaios exigidos, as soluções de duas ou mais extrações podem ser combinadas para produzir uma solução de ensaio composta. No caso em que outros métodos de esterilização alternativos à esterilização térmica devam ser aplicados ao recipiente, por exemplo, irradiação γ , óxido de etileno ou feixe de elétrons, usar recipientes esterilizados para preparação do líquido extrator.

B.5 Determinação de turbidez e cor

Determinar a turbidez e cor por inspeção visual. Procedimentos apropriados de acordo com as farmacopéias podem ser usados.

B.6 Determinação de acidez ou alcalinidade

Após adição de 2 gotas de solução de fenolftaleína, 10 mL do líquido extrator não devem mostrar coloração vermelha. Contudo, na adição de menos de 0,4 mL de soda cáustica [$c(\text{NaOH}) = 0,01 \text{ mol/l}$], deve ocorrer coloração vermelha. Após adição de 0,8 mL de ácido clorídrico [$c(\text{HCl}) = 0,01 \text{ mol/l}$], esta coloração deve desaparecer novamente. Na adição de 5 gotas de solução de vermelho de metila, a solução deve ter uma coloração laranja-avermelhada.

B.7 Determinação da absorção em UV

Determinar fotometricamente a absorbância em UV do líquido extrator contra a solução de comparação em uma cubeta de 1 cm.

B.8 Determinação do resíduo de evaporação

Evaporar 100 mL do líquido extrator em banho-maria e secar a 105 °C até massa constante.

B.9 Determinação das substâncias oxidáveis

Ferver por 3 minutos, 20,0 mL do líquido extrator com 20,0 mL de solução de permanganato de potássio [$c(\text{KMnO}_4) = 0,002 \text{ mol/L}$] e 1,0 mL de ácido sulfúrico [$c(\text{H}_2\text{SO}_4) = 1 \text{ mol/L}$]. Adicionar 1,0 g de iodeto de potássio e titular a solução com solução de tiosulfato de sódio [$c(\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3) = 0,01 \text{ mol/L}$] até marrom claro. Depois adicionar 5 gotas de solução de amido e titular até ficar incolor.

Calcular o consumo de solução de permanganato de potássio [$c(\text{KMnO}_4) = 0,01 \text{ mol/L}$] para o líquido extrator e a solução de comparação. A diferença entre os dois valores não deve ser maior do que 1,5 mL.

B.10 Determinação de amônia

Tornar alcalina 10 mL do líquido extrator pela adição de 2 mL de soda cáustica [$c(\text{NaOH}) = 1 \text{ mol/L}$], diluir com água purificada até 15 mL e depois adicionar 0,3 mL do reagente de Nessler.

Preparar a solução de comparação simultaneamente tornando alcalina 8 mL de solução padrão de amônio [$\rho(\text{NH}_4^+) = 1 \text{ mg/L}$] pela adição de 2 mL de soda cáustica [$c(\text{NaOH}) = 1 \text{ mol/L}$], diluir com água purificada até 15 mL e depois adicionar 0,3 mL do reagente de Nessler.

Após 30 segundos, examinar a solução, que não deve ter cor amarela mais forte do que a solução de comparação.



B.11 Determinação de metais

Os metais Ba, Cd, Cr, Cu, Pb, Sn e Al são determinados por análise espectrométrica de absorção atômica. O limite de detecção pode ser aumentado concentrando o líquido extrator por evaporação de acordo com B.4, caso em que 2,5 mL de solução de ácido clorídrico [ρ (HCl) = 10 g/L] são adicionados a 250 mL de líquido extrator.

B.12 Ensaio para metais pesados

A determinação química do total de metais pesados pode ser usada ao invés da determinação espectrométrica de metais por absorção atômica no líquido extrator de acordo com B.4.

Adicionar 1,2 mL de reagente tioacetamida a 12 mL do líquido extrator e 2 mL de solução tampão de acetato de amônio ($\text{pH} = 3,5$) e misturar imediatamente.

Preparar a solução de comparação produzida da mesma maneira, usando 10 mL de solução de chumbo [ρ (Pb^{2+}) = 2 mg/L] e adicionar 2 mL do líquido extrator. Após 2 minutos, examinar a solução; ela não deve ter uma cor marrom mais escura do que a solução de comparação.



Anexo C (normativo)

Ensaio biológicos

C.1 Preparação dos líquidos extratores

C.1.1 Geral

Para todos os ensaios biológicos especificados, métodos equivalentes conforme descritos nas farmacopéias podem ser usados.

C.1.2 Líquido extrator I (extrator polar)

Preencher o recipiente vazio duas vezes até a capacidade nominal com água para injeção, agitar por aproximadamente 1 minuto e depois esvaziar. Após drenar a água de enxágüe, preencher o recipiente vazio com solução de cloreto de sódio³ [ρ (NaCl) = 9 g/L] estéril livre de endotoxinas suficiente para que a proporção entre a superfície interna do recipiente vazio, expressa em centímetros quadrados, e o volume da solução de cloreto de sódio, expressa em mL, seja pelo menos 6:1. Depois comprima o recipiente para que o ar restante escape do recipiente, e feche-o. Extraí-lo por (60 ± 12) minutos em vapor pressurizado, saturado a (121 ± 2) °C. Realizar a extração em um número suficiente de recipientes para que aproximadamente 250 mL de extrato estejam disponíveis. Misturar os extratos dos recipientes individuais depois que eles tenham esfriado. Usar 250 mL da solução de cloreto de sódio [ρ (NaCl) = 9 g/L] estéril, livre de endotoxinas usada como solução de comparação (amostra do branco)⁴.

Se o recipiente não for destinado à esterilização em temperaturas de pelo menos 121 °C, então a extração também pode ser realizada a (70 ± 2) °C pelo período de (24 ± 2) horas.

C.1.3 Líquido extrator II (extrator não-polar)

Preparar o líquido extrator II da mesma maneira que o líquido extrator I de acordo com C.1.2, mas:

- secar os recipientes vazios ou os pedaços de plástico após serem enxaguados com água para injeção até que a umidade não possa mais ser determinada por inspeção visual;
- usar óleo de gergelim para uso parenteral ou óleo de semente de algodão como agente de extração;

NOTA Se necessário, proteger a amostra de influências de luz UV por meio de folha de alumínio.

- usar óleo de gergelim para uso parenteral ou óleo de semente de algodão como solução de comparação, dependendo dos agentes de extração usados;
- se o método de ensaio biológico específico descrever um líquido extrator diferente, este substituirá o líquido extrator acima.



C.2 Ensaio de impermeabilidade aos microorganismos

Preencher recipientes vazios até sua capacidade nominal sob condições estéreis, com um meio de cultura, por exemplo, peptona de caseína- peptona de farinha de soja bouillon (CaSo), e lacrar. Imergir os recipientes, ou as partes apropriadas dos recipientes, em uma suspensão ($\sim 10^6$ de unidades formadoras de colônia [UFC]/mL) do organismo desafio (por exemplo, *Serratia marcescens*, *Bacillus subtilis*, ver farmacopéias nacionais) por pelo menos 30 minutos. Os controles negativos não devem ser imersos na suspensão bacteriana. Remover os recipientes da suspensão desafio e enxaguar com água estéril. Seguindo as boas práticas de laboratório, incubar o recipiente por pelo menos 7 dias em uma temperatura apropriada para o organismo desafio (por exemplo, 37°C para *Bacillus subtilis*, 30 a 32°C para *Serratia marcescens*). Um recipiente que seja preparado da mesma maneira, e os conteúdos do qual são inoculados com 1 mL de uma cultura do organismo desafio serve como controle positivo. Alternativamente, preparar o controle positivo contaminando uma unidade preenchida com meio de cultura. Isto pode ser conseguido puncionando-se o sítio de injeção do recipiente que está sendo desafiado.

Examinar os conteúdos quanto ao crescimento microbiano. Os controles positivos devem exibir turvação. As amostras em ensaio não devem apresentar turvação.

C.3 Ensaio de endotoxinas bacterianas

Realizar os ensaios de endotoxinas bacterianas de acordo com a farmacopéia relevante.

C.4 Ensaio de citotoxicidade

Realizar o ensaio de citotoxicidade de acordo com a farmacopéia relevante.



Bibliografia

- [1] ICH, Harmonized Tripartite Guideline, Stability Testing of New Drug Substances and Products, Recommended for Adoption on 8 November 2000, (www.ich.org)
- [2] Farmacopéia dos Estados Unidos (USP)
- [3] Farmacopéia Européia
- [4] Farmacopéia Japonesa