



0. Introducción

1. Normas generales

2. Métodos analíticos

3. Materiales y envases

3.1. Materiales utilizados para la fabricación de envases

3.2. Envases

3.2.1. Envases de vidrio para uso farmacéutico

3.2.2. Envases y cierres de plástico para uso farmacéutico

3.2.2.1. Envases de plástico destinados a contener soluciones acuosas para perfusión

3.2.3. Envases estériles de plástico para sangre humana y hemoderivados

3.2.4. Envases vacíos estériles de poli(cloruro de vinilo) plastificado para sangre humana y hemoderivados

3.2.5. Envases estériles de poli(cloruro de vinilo) plastificado para sangre humana, que contienen una solución anticoagulante

3.2.6. Equipos para transfusión de sangre y hemoderivados

3.2.8. Jeringas de plástico de un solo uso, estériles

3.2.9. Cierres de goma para envases destinados a preparaciones parenterales acuosas, a polvos y a polvos liofilizados

4. Reactivos

5. Textos generales

6. Monografías generales

7. Formas farmacéuticas

8. Vacunas

07/2010, 30201

3.2.1. ENVASES DE VIDRIO PARA USO FARMACÉUTICO

El texto correspondiente a esta monografía ha sido validado en colaboración con la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Los envases de vidrio para uso farmacéutico son artículos de vidrio destinados a entrar en contacto directo con las preparaciones farmacéuticas.

El *vidrio incoloro* es muy transparente en el espectro visible.

El *vidrio coloreado* se obtiene por la adición de pequeñas cantidades de óxidos metálicos, elegidos en función de la absorbancia espectral deseada.

El *vidrio neutro* es un vidrio borosilicatado que contiene cantidades importantes de óxido bórico, óxido de aluminio, óxidos alcalinos y/o alcalinotérreos. Debido a su composición, el vidrio neutro tiene una fuerte resistencia hidrolítica y una fuerte resistencia a los choques térmicos.

El *vidrio sodo-cálcico-silícico* es un vidrio silicatado que contiene óxidos de metales alcalinos, principalmente óxido de sodio, y óxidos de metales alcalinotérreos, principalmente óxido de calcio. Debido a su composición, este vidrio no presenta más que una resistencia hidrolítica moderada.

La estabilidad hidrolítica de los envases de vidrio para uso farmacéutico se expresa por la resistencia ofrecida por el vidrio a la liberación de sustancias minerales solubles en el agua, en las condiciones prescritas de contacto entre la superficie interior del envase o los granos de vidrio y el agua. La resistencia hidrolítica se evalúa mediante la valoración del álcali liberado. Según su resistencia hidrolítica, los envases de vidrio se clasifican como sigue:

—Envases de vidrio tipo I: envases de vidrio neutro, con una elevada resistencia hidrolítica debida a la composición química del propio vidrio;

—Envases de vidrio tipo II: habitualmente envases de vidrio sodo-cálcico-silícico, con una elevada resistencia hidrolítica resultante de un tratamiento apropiado de la superficie;

—Envases de vidrio tipo III: habitualmente envases de vidrio sodo-cálcico-silícico con una resistencia hidrolítica sólo moderada.

Las siguientes indicaciones, en letra cursiva, constituyen recomendaciones generales relativas al tipo de envase de vidrio que se puede utilizar para diferentes tipos de preparaciones farmacéuticas. El fabricante de un producto farmacéutico es responsable de garantizar la idoneidad del envase elegido.

Los envases de vidrio tipo I son adecuados para la mayor parte de las preparaciones, sean o no para administración parenteral.

Los envases de vidrio tipo II son adecuados para la mayor parte de las preparaciones acuosas ácidas y neutras, sean o no para administración parenteral.

Los envases de vidrio tipo III son adecuados en general para las preparaciones no acuosas para administración parenteral, para los polvos para administración parenteral (excepto para las preparaciones liofilizadas) y para las preparaciones para administración no parenteral.

En general se pueden utilizar también envases de vidrio con una resistencia hidrolítica superior a la recomendada antes para un tipo particular de preparación.

El envase elegido para una preparación dada, debe ser tal que el material de vidrio no libere sustancias en cantidades suficientes para afectar a la estabilidad de la preparación o para presentar riesgo de toxicidad. En casos justificados, puede ser necesario disponer de información detallada sobre la composición del vidrio, para que se puedan evaluar los riesgos potenciales.

Las preparaciones para administración parenteral se presentan normalmente en envases de vidrio incoloro, pero se puede utilizar vidrio coloreado en el caso de sustancias sensibles a la luz. El vidrio incoloro o coloreado se utiliza para las otras preparaciones farmacéuticas. Se recomienda que todos los envases de vidrio para las preparaciones líquidas y para los polvos para administración parenteral,

permitan la inspección visual del contenido.

La superficie interior de los envases de vidrio puede ser tratada de forma especial para mejorar la resistencia hidrolítica, para conferirle propiedades hidrófobas, etc. La superficie exterior también puede ser tratada, por ejemplo, para reducir la fricción y para mejorar la resistencia a la abrasión. El tratamiento externo es tal que no contamine la superficie interior del envase.

Con la excepción de los envases de vidrio de tipo I, los envases de vidrio para preparaciones farmacéuticas no deben ser reutilizados. Los envases para la sangre humana y hemoderivados no deben ser reutilizados.

Los envases de vidrio para uso farmacéutico satisfacen el ensayo o ensayos apropiados de resistencia hidrolítica. Cuando los envases de vidrio tienen elementos que no son de vidrio, los ensayos se aplican únicamente a la parte de vidrio del envase.

Para definir la calidad de los envases de vidrio en función del uso previsto, son necesarios uno o más de los siguientes ensayos.

Los ensayos de resistencia hidrolítica se realizan para definir el tipo de vidrio (I, II o III) y para controlar su resistencia hidrolítica.

Además, los envases destinados a las preparaciones parenterales acuosas se someten a un ensayo de liberación de arsénico y los envases de vidrio coloreado se someten a un ensayo de transmisión espectral.

RESISTENCIA HIDROLÍTICA

Tabla 3.2.1.-1. – *Tipos de vidrio*

Tipo de envase	Ensayo a realizar
Envases de vidrio tipo I y tipo II (para distinguirlos de los envases de vidrio tipo III)	Ensayo A (ensayo de superficie)
Envases de vidrio tipo I (para distinguirlos de los envases de vidrio tipo II y tipo III)	Ensayo B (ensayo del vidrio en granos) o ensayo C (ensayo de corrosión)
Envases de vidrio tipo I y tipo II cuando es necesario determinar si la alta resistencia hidrolítica es debida a la composición química o al tratamiento de superficie	Ensayos A y B, o ensayos A y C

El ensayo se realiza por valoración de las disoluciones de extracción obtenidas en las condiciones descritas para los ensayos A, B y C.

EQUIPO

—un autoclave capaz de mantener una temperatura de $121\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$, equipado con un termómetro o un registrador con termopar calibrado, un manómetro, un grifo de purga y una bandeja con capacidad suficiente para colocar, por encima del nivel del agua, el número de envases necesarios para el ensayo; *limpiar perfectamente la cubeta del autoclave y todos los accesorios antes de su uso con agua R*;

—buretas con una capacidad apropiada;

—matraces aforados con una marca, con una capacidad de 1000 mL;

—pipetas y vasos de precipitados;

—matraces cónicos con una capacidad de 100 mL y 250 mL;

—un baño de agua;

—una hoja de metal (por ejemplo, de aluminio, acero inoxidable).

Los matraces y vasos de precipitados deben haber sido ya utilizados para este ensayo o haber sido llenados con *agua R* y mantenidos en un autoclave a 121 °C al menos durante 1 h antes de ser utilizados.

DETERMINACIÓN DEL VOLUMEN DE LLENADO

El volumen de llenado es el volumen de agua a introducir en el envase para realizar el ensayo. Para los viales y frascos, el volumen de llenado es el 90 por ciento de su capacidad hasta el borde. Para las ampollas, es el volumen hasta la altura del hombro.

9. Inmunosueros

10. Preparaciones radiofarmacéuticas

11. Hilos de sutura

12. Preparaciones homeopáticas

13. Drogas vegetales

14. Monografías

Viales y frascos. Seleccionar, al azar, 6 envases del lote de muestra, o 3 si su capacidad es superior a 100 mL, y eliminar cualquier suciedad o residuo. Pesar los envases vacíos con una exactitud de 0,1 g. Colocar los envases sobre una superficie horizontal y llenarlos con *agua destilada R* hasta aproximadamente el borde superior evitando el desbordamiento y la introducción de burbujas de aire. Ajustar los niveles del líquido a ras del borde del envase. Pesar los envases llenos para obtener la masa de agua, expresada con 2 decimales en el caso de envases de volumen nominal inferior o igual a 30 mL, y expresada con 1 decimal en el caso de envases de volumen nominal superior a 30 mL. Calcular el valor medio de la capacidad hasta el borde, en mililitros, y multiplicarlo por 0,9. Este volumen, expresado con 1 decimal, es el volumen de llenado para este lote particular de envases.

Ampollas. Colocar al menos 6 ampollas secas sobre una superficie horizontal plana y llenarlas con *agua destilada R* mediante una bureta, hasta que el agua alcance el punto A, en el que el cuerpo de la ampolla se retrae para formar el hombro (véase la Figura 3.2.1.-1.). Leer las capacidades (expresadas con 2 decimales) y calcular el valor medio. Este volumen, expresado con 1 decimal, es el volumen de llenado para este lote particular de ampollas. El volumen de llenado se puede determinar también por pesada.



Figura 3.2.1.-1. – Volumen de llenado de las ampollas (hasta el punto A)

ENSAYO A. RESISTENCIA HIDROLÍTICA DE LAS SUPERFICIES INTERNAS DE LOS ENVASES DE VIDRIO (ENSAYO DE SUPERFICIE)

La determinación se efectúa en envases que no han sido utilizados. Los volúmenes del líquido de ensayo necesarios para la determinación final se indican en la Tabla 3.2.1.-2.

Tabla 3.2.1.-2. – Volumen del líquido de ensayo y número de valoraciones

Volumen de llenado (mL)	Volumen del líquido de ensayo para una valoración (mL)	Número de valoraciones
Hasta 3	25,0	1
Más de 3 y hasta 30	50,0	2
Más de 30 y hasta 100	100,0	2
Más de 100	100,0	3

Limpieza. Eliminar cualquier residuo o polvo. Poco antes del ensayo, enjuagar cada envase cuidadosamente al menos 2 veces con *agua R* y dejar en reposo. Inmediatamente antes del ensayo vaciar los envases, enjuagar una vez con *agua R* después con *agua R1* y dejar escurrir. Completar el proceso de limpieza desde el primer enjuague en un periodo de tiempo comprendido entre 20 min y 25 min.

Calentar las ampollas cerradas sobre un baño de agua o en una estufa a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 2 min antes de abrirlas; no enjuagar antes del ensayo.

Llenado y calentamiento. Llenar los envases con *agua R1* hasta el volumen de llenado. Los envases en forma de cartuchos o jeringas precargadas se cierran de manera adecuada con un material que no interfiera con el ensayo. Cada envase, incluyendo las ampollas, debe ser cubierto con un material inerte, tal como un cristallizador de vidrio neutro o una hoja de aluminio previamente enjuagados con *agua R*. Poner los envases sobre la bandeja del autoclave. Colocar la bandeja en el autoclave que contenga una cantidad de *agua R* de tal modo que la bandeja quede por encima del agua. Cerrar el autoclave y efectuar las siguientes operaciones:

- calentar el autoclave a 100 °C y dejar que el vapor escape por el grifo de purga durante 10 min;
- cerrar el grifo de purga y subir la temperatura de 100 °C a 121 °C a una velocidad de 1 °C por min;
- mantener la temperatura a 121 ± 1 °C durante 60 ± 1 min;
- bajar la temperatura de 121 °C a 100 °C a una velocidad de 0,5 °C por min, purgando para evitar la formación de vacío;
- no abrir el autoclave antes de que su temperatura haya bajado a 95 °C;
- retirar los envases del autoclave tomando las precauciones normales, ponerlos en un baño de agua a 80 °C, y hacer correr agua fría del grifo, teniendo cuidado de que el agua no entre en contacto con las cubiertas colocadas, para evitar la contaminación de la disolución de extracción;
- el tiempo de enfriamiento no debe exceder de 30 min.

Las disoluciones de extracción se analizan por valoración según el método descrito a continuación.

Método. Efectuar la valoración antes de 1 h después de sacar los envases del autoclave. Reunir los líquidos de ensayo obtenidos de los envases tratados y mezclar. Introducir el volumen prescrito (Tabla 3.2.1.-2.) en un matraz cónico. Poner el mismo volumen de *agua R1* en un segundo matraz idéntico, como blanco. Añadir a cada matraz 0,05 mL de *disolución de rojo de metilo R* por cada 25 mL de líquido. Valorar el blanco con *ácido clorhídrico 0,01 M*. A continuación, valorar el líquido de ensayo con el mismo ácido, hasta que el color de la disolución resultante sea igual al obtenido en la valoración del blanco. Restar el valor obtenido en la valoración del blanco del obtenido en la valoración del líquido de ensayo y expresar los resultados en mililitros de *ácido clorhídrico 0,01 M* por 100 mL. Expresar los resultados de valoración inferiores a 1,0 mL con 2 decimales y los superiores o iguales a 1,0 mL con 1 decimal.

Límites. Los resultados obtenidos, o la media de los resultados obtenidos si se realiza más de una valoración, no son superiores a los límites indicados en la Tabla 3.2.1.-3.

Tabla 3.2.1.-3. – *Valores límites en el ensayo de la resistencia hidrolítica de superficie*

Volumen máximo de HCl 0,01 M por 100 mL de líquido de ensayo (mL)		
Envases de vidrio		
Volumen de llenado (mL)	Tipos I y II	Tipo III
Hasta 1	2,0	20,0
Más de 1 y hasta 2	1,8	17,6
Más de 2 y hasta 5	1,3	13,2
Más de 5 y hasta 10	1,0	10,2
Más de 10 y hasta 20	0,80	8,1
Más de 20 y hasta 50	0,60	6,1
Más de 50 y hasta 100	0,50	4,8
Más de 100 y hasta 200	0,40	3,8
Más de 200 y hasta 500	0,30	2,9
Más de 500	0,20	2,2

ENSAYO B. RESISTENCIA HIDROLÍTICA DEL VIDRIO EN GRANOS (ENSAYO DEL VIDRIO EN GRANOS)

Comprobar que los artículos que se reciben han sido templados hasta una calidad comercialmente aceptable.

El ensayo se puede realizar sobre las varillas de vidrio utilizadas para la fabricación de los envases de tubo de vidrio, o sobre los propios envases.

Equipo

- un mortero, su mano (véase la Figura 3.2.1.-2.) y un martillo magnético de acero templado;
- un conjunto de 3 tamices de malla cuadrada de acero inoxidable, montados en marcos del mismo material y que consisten en lo siguiente:
 - (a) tamiz N.º 710;
 - (b) tamiz N.º 425;
 - (c) tamiz N.º 300;
- un imán permanente;
- una hoja metálica (por ejemplo, aluminio, acero inoxidable);
- una estufa de aire caliente, capaz de mantener una temperatura de 140 ± 5 °C;
- una balanza, capaz de pesar hasta 500 g con una exactitud de 0,005 g;
- un desecador;

—un baño de ultrasonidos.

Método. Enjuagar los envases a ensayar con *agua R* y secar en la estufa. Envolver al menos tres de los artículos de vidrio en papel limpio y triturarlos para producir 2 muestras de aproximadamente 100 g cada una, en fragmentos que no sobrepasen los 30 mm. De una de las muestras, tomar 30-40 g de fragmentos comprendidos entre 10 mm y 30 mm de anchura y depositarlos en el mortero, insertar la mano del mortero y golpearla fuertemente una sola vez con el martillo. Transferir el contenido del mortero al tamiz más grueso (a) del conjunto. Repetir la operación hasta que todos los fragmentos hayan sido transferidos al tamiz. Agitar manualmente el conjunto de tamices durante un corto tiempo y retirar el vidrio que queda sobre los tamices (a) y (b). Someter estas porciones a una fractura adicional, repitiendo la operación hasta que sólo queden aproximadamente 10 g de vidrio sobre el tamiz (a). Rechazar esta porción y la porción que pasa a través del tamiz (c). Reensamblar el conjunto de tamices y agitar durante 5 min. Transferir a un vaso de pesar los granos de vidrio que han pasado a través del tamiz (b) y que son retenidos sobre el tamiz (c). Repetir el procedimiento de trituración y tamizado con la otra muestra de vidrio; se obtienen así 2 muestras de granos, cada una de las cuales debe ser superior a 10 g. Extender cada muestra sobre una hoja de papel glaseado limpio y retirar las partículas de hierro pasando sobre ellas el imán. Transferir cada muestra a un vaso de precipitados para proceder a su limpieza. Añadir a los granos de cada vaso de precipitados 30 mL de *acetona R* y limpiar los granos agitando con un medio adecuado, tal como una varilla de caucho o de vidrio recubierta de plástico. Después de limpiar los granos, dejarlos sedimentar y decantar la mayor cantidad posible de acetona. Añadir otros 30 mL de *acetona R*, agitar, decantar de nuevo y añadir una nueva porción de *acetona R*.



Figura 3.2.1.-2. – Aparato para el método del vidrio en granos (dimensiones en milímetros)

Llenar el baño del aparato de ultrasonidos con agua a temperatura ambiente, colocar a continuación el vaso de precipitados en el soporte y sumergirlo hasta que el nivel de la acetona esté al nivel del agua; aplicar ultrasonidos durante 1 min. Agitar el vaso de precipitados con movimientos circulares, dejar sedimentar y decantar la acetona tan completamente como sea posible y, después repetir la operación de limpieza con ultrasonidos. Si persiste una turbidez fina, repetir la limpieza con ultrasonidos y el lavado con acetona hasta que la disolución permanezca limpia. Agitar con movimientos circulares y decantar la acetona y después secar los granos, empezando por colocar el vaso de precipitados sobre una placa caliente para eliminar el exceso de acetona y después calentando a 140 °C durante 20 min en la estufa de secado. Transferir los granos secos de cada vaso de precipitados a vasos de pesar separados, insertar los tapones y enfriar en el desecador. Pesar 10,00 g de los granos limpios y secos en 2 matraces cónicos separados. Añadir 50 mL de *agua R1* a cada uno de los matraces por medio de una pipeta (disoluciones de ensayo). Pipetear 50 mL de *agua R1* a un tercer matraz cónico que servirá como blanco. Distribuir los granos uniformemente sobre las bases planas de los matraces agitando suavemente. Tapar los matraces con cristalizadores de vidrio neutros o con hojas de aluminio enjuagadas con *agua R* o con vasos de precipitados invertidos de forma que la superficie interna de los vasos se ajuste perfectamente a los bordes superiores de los matraces. Colocar los 3 matraces en la bandeja del autoclave que contiene agua a temperatura ambiente, y asegurar que se mantengan por encima del nivel de agua de la cuba. Efectuar el procedimiento del autoclave de manera similar a la descrita en el ensayo A, pero mantener la temperatura a 121 ± 1 °C solamente durante 30 ± 1 min. No abrir el autoclave hasta que se haya enfriado a 95 °C. Retirar las muestras calientes del autoclave y enfriar los matraces con agua corriente tan pronto como sea posible, evitando un choque térmico. A cada uno de los 3 matraces, añadir 0,05 mL de *disolución de rojo de metilo R*. Valorar inmediatamente la disolución del blanco con *ácido clorhídrico 0,02 M* y después valorar las disoluciones de ensayo hasta que el color obtenido sea igual al obtenido con la disolución del blanco. Restar el volumen de la valoración de la disolución del blanco del volumen de las disoluciones de ensayo.

NOTA: cuando sea necesario obtener un punto final definido, la disolución limpia se debe decantar en un matraz separado de 250 mL. Enjuagar los granos con 3 porciones, cada una de 15 mL, de agua R1 agitando con movimientos circulares y añadir las aguas de lavado a la disolución principal. Añadir 0,05 mL de la disolución de rojo de metilo R. Valorar y calcular como se describe a continuación. En este caso, añadir también 45 mL de agua R1 y 0,05 mL de disolución de rojo de metilo R a la disolución del blanco.

Calcular el valor medio de los resultados en mililitros de *ácido clorhídrico 0,02 M* por gramo de muestra y si se requiere, en su equivalente en extracto de metal alcalino, calculado como microgramos de óxido de sodio por gramo de granos de vidrio.

1 mL de *ácido clorhídrico 0,02 M* equivale a 620 µg de óxido de sodio.

Repetir el ensayo si los valores más alto y más bajo observados, difieren en más del 20 por ciento.

Límites. Los envases de vidrio tipo I no necesitan más de 0,1 mL de *ácido clorhídrico 0,02 M* por gramo de vidrio, los envases de vidrio tipo II y tipo III no necesitan más de 0,85 mL de *ácido clorhídrico 0,02 M* por gramo de vidrio.

ENSAYO C. PARA DETERMINAR SI LOS ENVASES HAN SIDO TRATADOS EN LA SUPERFICIE (ENSAYO DE CORROSIÓN)

Cuando sea necesario determinar si un envase ha sido tratado en la superficie, y/o distinguir entre los envases de vidrio tipo I y tipo II, se utiliza el ensayo C además del ensayo A. Alternativamente, se

pueden utilizar los ensayos A y B. El ensayo C se puede realizar sobre muestras no utilizadas o sobre muestras que se han utilizado anteriormente para el ensayo A.

Viales y frascos. Los volúmenes de líquido de ensayo necesarios se muestran en la Tabla 3.2.1.-2.

Enjuagar 2 veces los envases con *agua R* y llenar hasta el borde con una mezcla de 1 volumen de *ácido fluorhídrico R* y 9 volúmenes de *ácido clorhídrico R* y dejar en reposo durante 10 min. Vaciar los envases y enjuagar cuidadosamente 5 veces con *agua R*. Inmediatamente antes del ensayo, enjuagar una vez más con *agua R*. Someter los envases así preparados al mismo procedimiento del autoclave y determinación descrito en el ensayo A para la resistencia hidrolítica de superficie. Si los resultados son considerablemente superiores a los obtenidos a partir de las superficies originales (en aproximadamente un factor de 5 a 10), las muestras han sido sometidas a un tratamiento de superficie.

Ampollas

NOTA: las ampollas obtenidas a partir de tubo de vidrio, generalmente no son sometidas al tratamiento de la superficie interna ya que su alta resistencia química depende de la composición química del vidrio como materia prima.

Aplicar el método de ensayo como se ha descrito antes para viales y frascos. Si las ampollas no han sido sometidas a tratamiento de superficie, los nuevos valores son ligeramente inferiores a los obtenidos en los ensayos precedentes.

Distinción entre envases de vidrio tipo I y tipo II

Los resultados obtenidos en el ensayo C se comparan con los resultados obtenidos en el ensayo A. La interpretación de los resultados se muestra en la Tabla 3.2.1.-4.

Tabla 3.2.1.-4. – *Distinción entre envases de vidrio tipo I y tipo II*

Tipo I	Tipo II
Los valores son muy similares a los encontrados en el ensayo de resistencia hidrolítica de superficie para los envases de vidrio de tipo I.	Los valores sobrepasan ampliamente a los encontrados en el ensayo de resistencia hidrolítica de superficie y son similares pero no mayores que los valores de los envases de vidrio de tipo III.

ARSÉNICO

El ensayo se aplica a los envases de vidrio para preparaciones parenterales acuosas.

Espectrometría de absorción atómica por generación de hidruro (*2.2.23, Método I*).

Disolución problema. Utilizar la disolución del extracto obtenida de los envases de los tipos I y II, después del procedimiento del autoclave a 121 °C durante 1 h como se ha descrito en el ensayo A de resistencia hidrolítica de superficie. Transferir 10,0 mL a un matraz aforado de 100 mL. Añadir 10 mL de *ácido clorhídrico R* y 5 mL de una disolución de 200 g/L de *ioduro de potasio R*. Calentar sobre un baño de agua a 80 °C durante 20 min, dejar enfriar y diluir hasta 100,0 mL con *agua R*.

Disoluciones de referencia. Preparar las disoluciones de referencia utilizando *disolución patrón de arsénico (1 ppm As) R*. Añadir 10 mL de *ácido clorhídrico R* y 5 mL de una disolución de 200 g/L de *ioduro de potasio R*. Calentar sobre un baño de agua a 80 °C durante 20 min, dejar enfriar y diluir hasta 100,0 mL con *agua R*. El intervalo de concentración de las disoluciones de referencia es típicamente de 0,005 ppm a 0,015 ppm de As.

Depósito de ácido. *Ácido clorhídrico R*.

Depósito de reducción. *Disolución reductora de tetrahidrobórato de sodio R*.

Utilizar un dispositivo de generación de hidruro para introducir la disolución problema en la cubeta de un espectrómetro de absorción atómica. Establecer y calibrar las condiciones de funcionamiento instrumentales de acuerdo con las instrucciones del fabricante, optimizar el caudal de admisión de las tuberías de la bomba peristáltica y, después, conectar las tuberías al depósito de ácido, al depósito de reducción y a la disolución problema.

Fuente: lámpara de cátodo hueco.

Longitud de onda: 193,7 nm.

Dispositivo de atomización: llama de aire-acetileno.

Límite: como máximo 0,1 ppm de As.

TRANSMISIÓN ESPECTRAL PARA ENVASES DE VIDRIO COLOREADO

Equipo. Un espectrofotómetro de UV-VIS, equipado con un detector con fotodiodo o equipado con un tubo fotomultiplicador acoplado a una esfera de integración.

Preparación de la muestra. Romper el envase de vidrio, o cortarlo con una sierra circular provista de una muela abrasiva húmeda, tal como un carborundo o una sierra de diamante. Seleccionar los fragmentos representativos del espesor medio de la pared y recortarlos apropiadamente para montarlos en un espectrofotómetro. Si la muestra es demasiado pequeña para cubrir la abertura del soporte de la muestra, enmascarar la porción libre con un papel opaco o una cinta, a condición de que la longitud de la muestra sea superior a la de la rendija. Antes de montarla en el soporte, lavar, secar y frotar la muestra con un paño para lentes. Montar la muestra con la ayuda de cera o por otro medio adecuado, evitando dejar huellas dactilares u otras marcas.

Método. Poner la muestra de vidrio en el espectrofotómetro con su eje cilíndrico paralelo a la rendija, de tal forma que el rayo luminoso sea perpendicular a la superficie de la sección y que las pérdidas de luz debidas a la reflexión sean mínimas. Medir la transmisión de la muestra con referencia al aire, en la región espectral de 290-450 nm, de forma continua o a intervalos de 20 nm.

Límites. La transmisión espectral observada para los envases de vidrio coloreado destinados a las preparaciones de administración no parenteral, no sobrepasa el 10 por ciento a ninguna de las longitudes de onda del intervalo de 290 nm a 450 nm, sin tener en cuenta el tipo de vidrio ni la capacidad del envase de vidrio. La transmisión espectral observada en los envases de vidrio coloreado para preparaciones parenterales, no sobrepasa los límites dados en la Tabla 3.2.1.-5.

Tabla 3.2.1.-5. – Límites de transmisión espectral para envases de vidrio coloreado para preparaciones parenterales

Volumen nominal (mL)	Porcentaje máximo de transmisión espectral a cualquier longitud de onda entre 290 nm y 450 nm	
	Envases sellados a la llama	Envases con cierres
Hasta 1	50	25
Más de 1 y hasta 2	45	20
Más de 2 y hasta 5	40	15
Más de 5 y hasta 10	35	13
Más de 10 y hasta 20	30	12
Más de 20	25	10

Anexo – ensayo de resistencia hidrolítica de superficie – determinación por espectrometría de absorción atómica en llama

La resistencia hidrolítica de superficie de los vidrios tipo I y II se puede determinar por análisis de la disolución de lixiviación por espectrometría de absorción atómica en llama. Un cierto número de elementos que, cuando están presentes como óxidos en el vidrio, contribuyen a la alcalinidad de la disolución, se determinan y se utilizan para expresar el resultado en equivalente de alcalinidad. El método espectrométrico tiene la ventaja de permitir el uso de una muestra de extracción mucho más pequeña de modo que se puede aplicar a envases individuales pequeños. Esto permite una evaluación de la uniformidad de los envases en un lote dado cuando ésta es crítica. Los resultados de esta medida no son equivalentes a los obtenidos por la valoración volumétrica y los 2 métodos no se pueden considerar intercambiables. Una correlación entre los 2 métodos depende del tipo de vidrio y del tamaño y forma del envase. El método volumétrico es el método de referencia de la farmacopea; el método espectrométrico se puede utilizar en casos justificados y autorizados.

A continuación se describe un método adecuado para este tipo de análisis.

La determinación se realiza en envases no utilizados. El número de envases a examinar se indica en la Tabla 3.2.1.-6.

Tabla 3.2.1.-6. – Número de envases a examinar por el método espectrométrico

Volumen de llenado (mL)	Número de envases a medir por separado	Envases adicionales para medidas preliminares
-------------------------	--	---

Hasta 2	20	2
Más de 2 y hasta 5	15	2
Más de 5 y hasta 30	10	2
Más de 30 y hasta 100	5	1
Más de 100	3	1

Las instrucciones para la determinación del volumen de llenado, limpieza de los envases, llenado y calentamiento se han dado anteriormente bajo Resistencia hidrolítica y Ensayo A. Resistencia hidrolítica de la superficie interna de los envases de vidrio.

DISOLUCIONES

Disolución tampón espectroquímica. Disolver 80 g de *cloruro de cesio R* en aproximadamente 300 mL de *agua R1*, añadir 10 mL de *ácido clorhídrico 6 M R* y transferir a un matraz aforado de 1000 mL. Diluir hasta volumen con *agua R1* y mezclar.

Disoluciones madres:

—óxido de sodio, $c(\text{Na}_2\text{O}) = 1 \text{ mg/mL}$;

—óxido de potasio, $c(\text{K}_2\text{O}) = 1 \text{ mg/mL}$;

—óxido de calcio, $c(\text{CaO}) = 1 \text{ mg/mL}$.

También se pueden utilizar disoluciones madres disponibles en el comercio.

Disoluciones patrón. Preparar las disoluciones patrón diluyendo las disoluciones madres con *agua R1* para obtener las concentraciones adecuadas que permitan establecer las disoluciones de referencia de manera apropiada, por ejemplo, con concentraciones de 20 $\mu\text{g/mL}$ de óxido de sodio, de óxido de potasio y de óxido de calcio, respectivamente. También se pueden utilizar disoluciones patrón disponibles en el comercio.

Disoluciones de referencia. Preparar las disoluciones de referencia para establecer la curva de calibración (serie de disoluciones de calibración) diluyendo las disoluciones patrón de concentración adecuada con *agua R1*, de forma que se cubran los intervalos de trabajo normales de los elementos específicos, teniendo en cuenta el instrumento utilizado para la medida. Los intervalos típicos de concentración de las disoluciones de referencia son los siguientes:

—para la determinación por espectrometría de emisión atómica del óxido de sodio y del óxido de potasio: hasta 10 $\mu\text{g/mL}$;

—para la determinación por espectrometría de absorción atómica del óxido de sodio y del óxido de potasio: hasta 3 $\mu\text{g/mL}$;

—para la determinación por espectrometría de absorción atómica del óxido de calcio: hasta 7 $\mu\text{g/mL}$.

Utilizar disoluciones de referencia que contengan el 5 por ciento V/V de la disolución tampón espectroquímica.

MÉTODO

Efectuar medidas preliminares de las concentraciones de óxido de potasio y de óxido de calcio en una de las disoluciones de extracción. Si, para un tipo de envases, la concentración de óxido de potasio es inferior a 0,2 $\mu\text{g/mL}$ y la concentración de óxido de calcio es inferior a 0,1 $\mu\text{g/mL}$, no es necesario analizar estos iones en las disoluciones de extracción restantes correspondientes a este tipo de envases. Aspirar la disolución de extracción de cada muestra directamente en la llama del aparato de absorción atómica o de emisión atómica y determinar las concentraciones aproximadas de óxido de sodio (y de óxido de potasio y de óxido de calcio, si están presentes) por referencia a las curvas de calibración obtenidas a partir de las disoluciones de referencia de concentración apropiada.

DETERMINACIÓN FINAL

Si no es necesaria la dilución, añadir a cada envase un volumen de disolución tampón espectroquímica equivalente al 5 por ciento del volumen de llenado, mezclar bien y determinar el contenido en óxido de sodio, en óxido de calcio y en óxido de potasio, si están presentes, por referencia a las curvas de calibración. Para la determinación de la concentración de óxido de calcio por espectrometría atómica en llama, se debe utilizar llama de óxido nitroso/acetileno.

Si es necesaria la dilución, determinar el contenido en óxido de sodio, en óxido de calcio y en óxido de potasio, si están presentes, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente. Las disoluciones de

medida contienen el 5 por ciento V/V de la disolución tampón espectroquímica. Los valores de concentración inferiores a 1,0 µg/mL se expresan con 2 decimales, los valores superiores o iguales a 1,0 µg/mL con 1 decimal. Corregir en el resultado, la adición de disolución tampón y la dilución, si se han realizado.

CÁLCULO

Calcular el valor medio de la concentración de los óxidos individuales encontrada en cada una de las muestras analizadas, en microgramos de óxido por mililitro de disolución de extracción, y calcular la suma de los óxidos individuales, expresada en microgramos de óxido de sodio por mililitro de disolución de extracción, utilizando los siguientes factores de conversión másicos:

—1 µg de óxido de potasio corresponde a 0,658 µg de óxido de sodio;

—1 µg de óxido de calcio corresponde a 1,105 µg de óxido de sodio.

Límites. Para cada envase sometido a ensayo, el resultado obtenido no es superior al valor dado en la Tabla 3.2.1.-7.

Tabla 3.2.1.-7. – Valores límites en el ensayo de resistencia hidrolítica de superficie por espectrometría de absorción atómica en llama

Volumen de llenado (mL)	Valores máximos de la concentración de óxidos, expresados como óxido de sodio (µg/mL)
	Envases de vidrio Tipos I y II
Hasta 1	5,00
Más de 1 y hasta 2	4,50
Más de 2 y hasta 5	3,20
Más de 5 y hasta 10	2,50
Más de 10 y hasta 20	2,00
Más de 20 y hasta 50	1,50
Más de 50 y hasta 100	1,20
Más de 100 y hasta 200	1,00
Más de 200 y hasta 500	0,75
Más de 500	0,50

SUBIR ▲