

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA.

CESION DE ALCALINIDAD DE VIDRIOS DE USO FARMACEUTICO.

Castillo, M.^a. A.; Cerezo, A.; Correa, M.^a T. y Vera Guglieri, M.^a. S.

XXX CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACION ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS.

Hospitales. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Las Palmas de Gran Canaria.

Se efectúa un estudio del álcali cedido por la superficie interna de ampollas de distinto tamaño y color, suministradas por una prestigiosa industria nacional. Para la valorización se utilizan los métodos volumétricos reseñados en la U.S.P. y la B.P., comparando los resultados obtenidos con ambos métodos y se concluye que es más exacto el de la U.S.P.

SUMMARY

It was carried out a study of the alkali released by the inner surface of different size and colour ampoules which were provided by a well-reputed national firm. Volumetric methods outlined in U.S.P. and B.P. were used for the valuation. Results obtained with both methods were compared and U.S.P. demonstrated to be the most reliable one.

INTRODUCCION

Al cumplirse un siglo de la introducción del vidrio en la fabricación de ampollas para inyectables (LIMOUSIN 1886) (1), puede afirmarse que se ha impuesto de forma total y casi absoluta, toda vez que la mayoría de los medicamentos se presentan envasados en recipientes de este material.

En buena lógica los recipientes de vidrio, cuya finalidad es contener productos farmacéuticos, han de cumplir ciertas características. Las normas de buena fabricación no sólo contemplan exigencias respecto a su forma y tamaño, sino también referentes a su composición, para que en la conservación del

medicamento no se produzca inactivación y/o alteración de los principios activos. Todo lo anterior conduce a la realización de ensayos adecuados que nos garanticen que el vidrio cumple unas determinadas características tales como que presenten una gran resistencia química frente a las sustancias medicamentosas introducidas en el interior, independientemente del estado físico que ellas tengan, que su superficie sea homogénea y sus paredes lo suficientemente fuertes para soportar los procesos de acondicionamiento del medicamento, fácil fusión, etc.

El vidrio se puede considerar formado a partir de unos componentes básicos. El componente por excelencia es el anhídrido silícico que puede originar distintas estructuras según la forma de entrecruzarse (2). Al igual que el Si otros elementos como As, B, etc. actúan como elementos formadores o estabilizadores de la red de vidrio y así a partir de una red básica (la de Si) se puede obtener el vidrio común que se puede mejorar, para su uso en farmacia, obteniendo el vidrio de borosilicato, conocido como vidrio neutro. Pero hay iones, elementos deformadores, activadores o modificadores, que deforman la estructura de la red y modifican las propiedades del vidrio que los contiene (Na, Ca, K, Li).

Son varias las clasificaciones que se hacen de los vidrios pero desde el punto de vista farmacéutico resulta de mayor interés los consignados en las farmacopeas. (3-8).

Los distintos componentes que forman parte de la estructura del recipiente de vidrio pueden ser cedidos a los productos en él contenido (1, 9-15) sobre todo si estos son líquidos. Los elementos modificadores de la red vítrea, unidos por enlaces iónicos, son capaces de pasar fácilmente a solución, mientras que los elementos formadores, unidos covalentemente, pasan, pero con mucha más dificultad. Circunstancialmente la cesión depende: del líquido contactante, —sobre todo de su pH— del tipo de vidrio usado, de la temperatura, del tiempo de almacenamiento, de la relación superficie volumen del recipiente, de los tratamientos que haya sufrido el vidrio.

La industria farmacéutica debe buscar tipos de vidrio en los que la cesión sea mínima y en relación con ello surge el término “Resistencia hidrolítica o química”, e incluso, si es preciso, efectuar tratamientos adecuados para que esto se cumpla (9-13, 16, 17), aunque hasta ahora no se ha encontrado un vidrio que se pueda proponer como de uso universal.

Con éste fin se pueden realizar numerosos ensayos sobre recipientes de vidrio, siendo los más habituales la apreciación del grado de limpieza y la evaluación de la resistencia mecánica, térmica e hidrolítica. La determinación de esta última es la que presenta mayor interés en el caso de ampollas de vidrio de uso farmacéutico.

Todas las pruebas de medida de resistencia hidrolítica se realizan llenando los recipientes, previamente lavados, con un líquido de ataque (el más utilizado es el agua destilada) y sometiénolos a autoclave una vez cerrados. Posteriormente sobre este líquido puede determinarse la alcalinidad cedida por el

vidrio, y/o la cantidad de metales (As, Pb, Fe, etc.) también cedidos, y/o el extracto seco total.

La medida de la alcalinidad se puede efectuar por determinación del pH, volumetría, o cualitativamente en presencia de alcaloides y sales de metales.

Prácticamente todas las farmacopeas incluyen el método volumétrico para determinación de la alcalinidad (3-8), señalando dos tipos de ensayos, uno de ataque sobre la superficie interna y otro sobre la masa total previa pulverización del envase de vidrio. Puesto que éste último es más laborioso en su ejecución, siendo el resultado de ambos comparable, suele aconsejarse el primero.

El objetivo del presente trabajo, es la realización del ensayo sobre superficie interna de ampollas, suministradas por una prestigiosa industria nacional (Carim Otto), preparadora de envases de vidrio de uso en industria farmacéutica y farmacia de hospital. Se pretende estudiar la resistencia hidrolítica en ampollas de distinto tamaño, porque la cesión de alcalinidad varía de acuerdo con la relación superficie/volumen. El hecho de haber elegido envases de distinto color se debe a la amplia aplicación tanto del vidrio blanco como del topacio y a que, lógicamente, tiene distinta composición y por tanto distinta cesión de alcalinidad. En base a lo indicado más arriba se elige para la valoración los métodos volumétricos reseñados en dos de las farmacopeas más actuales (6,8), con la finalidad de establecer la viabilidad y fiabilidad de los métodos que describen. Si el resultado de estas experiencias lo aconsejara en próximas investigaciones se ampliaría el estudio con ampollas de otros volúmenes y de distinta procedencia.

MATERIAL Y METODOS

Material:

- a) Ampollas de 2,5 y 10 ml. blancas y topacio de Carim Otto.
- b) Reactivos: Agua desionizada, solución alcohólica de rojo de metilo e hidróxido sódico, solución acuosa de rojo de metilo en forma de sal sódica, ácido clorhídrico 0,01 M, ácido sulfúrico 0,02 N.
- c) En cuanto al utillaje, aparte del material de vidrio se ha utilizado un autoclave AUTESTER. mod. 437-G con control de temperatura.

Métodos:

Se han seguido los métodos descritos por la B.P. (6) y la U.S.P. (8). Ambas farmacopeas coinciden en la realización del ensayo, aunque con diferencias que destacamos por su interés:

B . P .

a) Especifica que el ensayo se puede realizar con ampollas.

U . S . P .

Se refiere a recipientes de vidrio en general.

b) Tomar número suficiente de ampollas para obtener 50 ml. de muestra a ensayar.

c) Valorar con C1H 0,01 M.

d) Como indicador utilizar solución alcohólica de rojo de metilo e hidróxido sódico.

e) Límites:

Capacidad (ml.)	ml. C1H 0,01 M. por 100 ml.
1-2	1,8
2-5	1,3
5-10	1
10-20	0,8

Tomar número suficiente de ampollas para obtener 100 ml. de muestra a ensayar.

Valorar con SO_4H_2 0,02 N.

Como indicador utilizar solución acuosa de rojo de metilo en forma de sal sódica.

Capacidad (ml.)	ml. SO_4H_2 0,02 N por 100 ml.
100 o menos	0,7
más de 100	0,2

Técnica:

Previamente lavadas un número suficiente de ampollas, se llenan con agua desionizada y se cierran. Se mantienen en autoclave a $121.^\circ\text{C}$, durante 60 min. Se sacan y dejan que se enfrien hasta temperatura ambiente, reuniendo su contenido. De acuerdo con lo prescrito en la farmacopea en cuestión se toma un volumen y se valora con el ácido en presencia del indicador.

Cálculos:

Al valor obtenido se le resta el del ácido consumido en una prueba en blanco, efectuada sobre una porción del agua desionizada utilizada. La cesión se expresa en ml. de ácido empleado para la neutralización de 100 ml de agua desionizada ensayada.

RESULTADOS

Los datos cuantitativos están consignados en las tablas I y II.

DISCUSION

La observación de los resultados obtenidos por los métodos descritos permite una evaluación global del comportamiento de las ampollas en cuanto a su cesión de alcalinidad.

De forma general podemos indicar que ya sea por el método de la B.P. como el de la U.S.P. al aumentar la capacidad, disminuye la cesión alcalina tanto para las ampollas blancas como para las topacios (levemente).

Por otra parte, a igualdad de volumen, las ampollas topacio ceden mayor alcalinidad que las blancas (casi el doble), pero en todos los casos dicha cesión se mantiene por debajo de los límites permitidos por las farmacopeas de referencia.

Basándonos en las diferencias reseñadas anteriormente y de nuestra propia experiencia, podemos decir que el método de la B.P. es más explícito, pues indica exhaustivamente cómo se ha de realizar el ensayo en el caso de utilizar ampollas, al mismo tiempo que es menos engorroso y costoso en su ejecución por emplear un número menor de recipientes.

Como contrapartida el método de la U.S.P. permite menos probabilidades o márgenes de error en los resultados, ya que:

a) La valoración volumétrica se realiza con 100 ml de muestra, doble cantidad que la utilizada en el caso de la B.P.

b) Se utiliza en la valoración ácido sulfúrico, mucho más estable en solución que el ácido clorhídrico.

c) Como indicador la U.S.P. utiliza solución de rojo de metilo en forma de sal sódica, mientras que la B.P. prepara una solución de rojo de metilo e hidróxido sódico en alcohol, lo que puede conducir a errores, por defecto, en la valoración.

En cuanto a los límites, en la B.P. están mejor especificados, al señalarlos para ampollas de distinta capacidad.

TABLA I

	ml/amp	2 ml		5 ml		10 ml
	n.º amp.	25		10		5
	Ensayo.	Blancas	Topacio	Blancas	Topacio	Blancas
B.P. ml ClH 0,01 M por 100 ml muestra	1	0,396	0,792	0,202	0,495	0,202
	2	0,396	0,792	0,202	0,396	0,155
	3	0,495	0,792	0,202	0,396	0,155
	\bar{X}	0,429	0,792	0,202	0,429	0,170

TABLA II

	ml/amp	2 ml		5 ml		10 ml
	n.º amp.	50		20		10
	Ensayo.	Blancas	Topacio	Blancas	Topacio	Blancas
U.S.P. ml SO ₄ H ₂ 0,02 N por 100 ml muestra	1	0,302	0,405	0,201	0,352	0,102
	2	0,251	0,352	0,201	0,352	0,153
	3	0,302	0,405	0,201	0,402	0,102
	\bar{X}	0,285	0,387	0,201	0,369	0,119

BIBLIOGRAFIA

- (1) MORETTI C.: *Boll. Chim. Farm.*, 115, 80-88, (Feb.), (1976).
- (2) ROJAS C.: *Rev. Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 1, (2), 69-107, (1969).
- (3) "Pharmacopée Française" Ed. IX, 2.^{ème} part., pág. 205-212.
- (4) "Pharmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana" VIII Ed., Vol. I, Roma (1972), pág. 457-462.
- (5) "Pharmacopée Européenne", Vol. II, (1971), pág. 65-71.
- (6) "British Pharmacopeia 1980", Vol. II, pág. A197-199.
- (7) "Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos", (MEX), III Ed., (1962), pág. 717.
- (8) "U.S. Pharmacopeia National Formulary" (USP XXI, NF XVI), (1985), pág. 1233-1235.
- (9) BRANCHI, G. y MECARELLI E.: *Il Farmacò*, Ed. Pr., 30, 605-614, (Dic), (1975).
- (10) HELMAN, J.: "Farmacotecnia Teórica y Práctica", Tomo V, México (1981), pág. 1532-1550.
- (11) NOGUEIRA, L y CORREIA, A.: "Técnica Farmacéutica e Farmacia Galénica", II Vol. Lisboa (1973), pág. 2061-2091.
- (12) BEAUDOUIN, J.: *Labo-Pharma*, 27, 103-108, (Feb), (1979).
- (13) SELLES, E.: "Farmacia Galénica General". Dpto. Farmacia Galénica. Granada 1974, pág. 296-299 y 310-311.
- (14) "Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil", Ed. II, (1959), pág. 993-995.
- (15) REHM, K.: *Boll. Chim. Farm.*, 104, 463-478, (1965).
- (16) MECARELLI, E., ROCCHI, B y SCAGLIONI, O.: *Giurnata Nazionale per l'imballaggio di vetro*, 1-6, (Sept) (1959).
- (17) ANSHEL, J.: *Bull. Parent. Drug. Assoc.*, 31, 47-52, (Jan-Feb), (1977).