

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

“APORTACION AL ESTUDIO DEL CONTROL DE CALIDAD DE
AMPOLLAS PARA USOS FARMACEUTICOS”.
XXXII CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACION ESPAÑOLA
DE FARMACEUTICOS DE HOSPITALES. SALAMANCA.

M.^aA. Castillo, A. Cerezo y M.^a T. Correa

RESUMEN

Se realizan, sobre ampollas de vidrio, ensayos de resistencia térmica, determinación del extracto seco y del paso de la luz, siguiendo los métodos indicados por algunas farmacopeas.

De los datos obtenidos se concluye que dichas ampollas cumplen con los requisitos exigidos, si bien puede tener mayor interés el uso de alguno en concreto.

Con respecto al ensayo que indica la farmacopea helvética del paso de luz, proponemos algunas modificaciones.

ABSTRACT

Tests of thermal resistance, determination of dry extract and light passing are realized over glass blobs, conforming to the indicated methods by some pharmacopeas.

From the obtained data, we conclude that the saying blobs have satisfied the required requisites, although the use of some in concrete may be of greater interest.

As regards the test that the helvetic pharmacopea indicates about the light passing, we propose some modifications.

INTRODUCCION

Los recipientes de vidrio para uso farmacéutico han de cumplir con determinadas normas. Entre otras, homogeneidad, resistencia frente a los agentes físicos (luz y calor) y resistencia química (especialmente frente a sustancias medicamentosas que constituyen el contenido (1-8), materia de un trabajo anterior (9).

El que cumplan con los requisitos exigidos en las citadas normas en mayor o menor grado depende de la composición característica del vidrio, que como es sabido, no responde a una fórmula constante. Su formulación básicamente puede considerarse formada (5-7, 10 y 11) por una serie de componentes básicos —elementos formadores de la red— a los que se les pueden unir otros —elementos alteradores— dando lugar a diferentes tipos de vidrio, clasificado desde el punto de vista farmacéutico por las farmacopeas (12-17) y con características propias. Es por ello que el fabricante y el usuario realicen ensayos con aquellos vidrios que han de utilizar en el envasado de medicamentos.

Los envases, en particular aquellos que han de someterse a cambios bruscos de temperatura (llenado en caliente, esterilización), deben ser resistentes al calor. Un bajo coeficiente de dilatación (10), heterogeneidad, grado de calentamiento inadecuado durante la fabricación, así como presencia de tensiones internas, conducen a mayor fragilidad del vidrio (18).

Por otra parte el vidrio es capaz de ceder al contenido parte de sus constituyentes, es por ésto que se hace necesario determinar el denominado extracto seco. Este ensayo aparece consignado en numerosas farmacopeas (19-22), que en algunos casos difieren en la temperatura del autoclave y desecación, así como en los límites permitidos.

Se sabe que no todos los tipos de vidrios son capaces de retener las distintas radiaciones, concretamente aquellas que alcanzan los 400 nm que son aún bastante activas; tal circunstancia puede llevar a la degradación de los principios activos fotosensibles contenidos en el recipiente. (En la bibliografía consultada se han encontrado numerosas citas sobre el particular) (17, 23-27).

Tras lo expuesto, el objetivo del presente trabajo es la realización de ensayos de resistencia térmica, determinación del residuo seco y del paso de la luz, sobre un número representativo de ampollas suministradas por una prestigiosa industria de preparación de recipientes de vidrio de uso farmacéutico (Carim Otto). Se utilizan ampollas de distinta capacidad y tamaño y distinto color para tratar de ver y comparar la influencia de estos extremos en los distintos ensayos.

MATERIAL Y METODOS

a) Ampollas de 2, 5 y 10 ml blancas, y de 2 y 5 ml topacio, suministradas por Carim Otto.

b) Reactivos: Azul de metileno, líquido revelador Eukobrom, líquido fijador N-Fox 172, papel fotográfico número 2 y 4.

c) Utillaje: aparte del material de vidrio, se ha utilizado: Balanza analítica Mettler mod. H20, de una precisión de 10^{-5} gramos (28), estufa p-Selecta mod. 204 (29), desmineralizador Seta R100 serie 23/6, lámpara de 40 w, lupa de 3 aumentos, autoclave Autester mod. 437-G con control de temperatura, termómetro con escala de 0 a 100°C con graduación 1/1, soplete, baño maría, cápsula de porcelana de paredes verticales y 7 cm. de diámetro y calculadora científica Casio mod. fx-39.

Procedimiento: Los ensayos realizados se agrupan en:

a) Resistencia térmica (23 y 30).

Los dos métodos seguidos se indican a continuación:

— Con agua hirviendo: En fase previa con la ayuda de una lupa y buena iluminación, sobre fondo blanco y negro, se observan las posibles irregularidades de las ampollas, debidas a las operaciones de fabricación y manipulación.

El ensayo se realiza con grupos de dos ampollas, hasta un total de cien. Vacías se introducen en un recipiente con agua hirviendo, suficientemente grande como para que queden sumergidas y de forma que se llenen lo más rápidamente posible y sin que se advierta al introducir las ampollas un cambio de temperatura superior a $\pm 2^{\circ}\text{C}$. Se dejan durante 5 min. (± 10 seg.). Se sacan y se vacían, sumergiéndolas a continuación en un recipiente con agua a temperatura ambiente (el cambio de recipiente debe hacerse en un tiempo de 15 ± 2 seg. y los baños estar separados entre sí no más de 1 m). Posteriormente se sacan, se secan y observan de nuevo en las condiciones descritas anteriormente, para comprobar si han aparecido algunas alteraciones distintas a las anotadas en la primera observación.

El resultado se expresa en porcentaje de piezas que han superado la prueba.

— Con estufa a 130°C : consiste en introducir las ampollas vacías en una estufa a 130°C durante 30 min. La observación se realiza según se ha descrito en el apartado anterior.

b) Determinación del extracto seco (19).

Se ha seguido el método descrito por la Farmacopea Brasileña II Ed. Se toma un número suficiente de ampollas como para obtener 100 ml de líquido, que previamente lavadas con agua destilada, se llenan hasta el máximo volumen compatible con el cierre por fusión. Después de cerradas se comprueba la hermeticidad del cierre, sumergiéndolas en un recipiente que contiene solución de azul de metileno y calentando hasta ebullición, rápidamente se tira la solu-

ción y se le añade agua fría. Se desechan aquellas ampollas cuyo líquido se colorea de azul (el cierre no ha sido hermético) y las restantes se llevan a autoclave. Las fases de la operación que siguen son: 1) desplazamiento del aire del autoclave durante 10 min. 2) aumento de la temperatura de 100° hasta 121°C, en 20 min., 3) manteniendo a esta última temperatura durante 60 min., 4) pasado este tiempo, la temperatura debe bajar a 100°C (en unos 40 min., 5). Inmediatamente se sacan las ampollas del autoclave y se dejan enfriar hasta temperatura ambiente, 6) Tras agitarlas vigorosamente se procede a su apertura, —tomando las debidas precauciones para que no caigan partículas de vidrio en el líquido contenido—, vaciándolas en un vaso de precipitado, 7) En una cápsula de porcelana, previamente tarada, se ponen pequeñas fracciones de líquido que se evapora en baño maría, hasta totalizar 100 ml exactamente medidos del agua del ensayo, 8) Finalizada la evaporación se lleva la cápsula a estufa y se mantiene durante una hora a 125°C. Se pesa de nuevo la cápsula.

La diferencia de pesada, expresada en g, refleja el contenido de extracto seco.

Los límites permitidos para un volumen de 100 ml son:

— Menos de 0,003 g para vidrios incoloros.

— Menos de 0,015 g para vidrios topacio.

c) Determinación del paso de la luz.

Se ha seguido el método descrito por la Farmacopea Helvética, VI Ed. (27). En una habitación oscura provista de luz roja, se cortan 6 tiras de papel fotográfico normal, blanco y brillante del número 4, de una longitud igual al cuerpo del recipiente y de anchura igual a su cuello. Cada tira se introduce en una ampolla a excepción de la última que permanece fuera como testigo. Cubiertas las aberturas de las ampollas con papel negro, se ponen frente a una lámpara que emita luz de día, a una distancia de 150 cm (la lámpara debe cubrirse parcialmente con papel negro para que incida mejor la luz sobre el material de ensayo). Durante los 30 seg. que debe durar la exposición de las ampollas a la luz deberán estar girando sobre su eje vertical. Pasados éstos se retiran las tiras de papel de los recipientes, sumergiéndolas 2 min. en un baño revelador recientemente preparado para inmediatamente ponerlas en baño de interrupción y otro de fijación en el que se mantienen durante 10 min. En cuanto al papel testigo, se expone directamente durante 8 seg. a la misma fuente luminosa, pero a una distancia de 300 cm, siguiendo el proceso como se indica para las otras tiras.

El ensayo se ha realizado tanto con las ampollas blancas como con las topacio de 2 y 5 ml haciendo una serie de modificaciones en cuanto a los tiempos de exposición, tal y como se especifica en el apartado correspondiente.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los diferentes ensayos, debidamente distribuidos en cuadros, se incluyen a continuación.

a) Resistencia térmica: (R.T.).

Los valores experimentales obtenidos en el ensayo con agua hirviendo y con estufa a 130°C se reúnen en los cuadros 1 y 2, respectivamente.

CUADRO 1

R.T.: Agua hirviendo

Ampollas	Nº de recipientes ensayados	Nº de recipientes que han superado la prueba	%
2 ml Blancas	100	100	100
Topacio	100	100	100
5 ml Blancas	100	100	100
Topacio	100	100	100
10 ml Blancas	100	100	100

CUADRO 2

R.T. Estufa a 130 °C

Ampollas	Nº de recipientes ensayados	Nº de recipientes que han superado la prueba	%
2 ml Blancas	100	100	100
Topacio	100	100	100
5 ml Blancas	100	100	100
Topacio	100	100	100
10 ml Blancas	100	100	100

b) Determinación del extracto seco: (E.S.).

Los resultados de los tres ensayos se recogen en el cuadro 3 expresados en g de residuo por cada 100 ml de muestra recogidos.

CUADRO 3

Extracto seco (E.S.)

Ensayo	Blancas	Topacio	Blancas	Topacio	Blancas
	2 ml/amp	2 ml/amp	5 ml/amp	5 ml/amp	10 ml/amp
1	$1,574 \cdot 10^{-3}$	$3,100 \cdot 10^{-3}$	$0,928 \cdot 10^{-3}$	$2,910 \cdot 10^{-3}$	$0,814 \cdot 10^{-3}$
2	$1,736 \cdot 10^{-3}$	$3,532 \cdot 10^{-3}$	$1,164 \cdot 10^{-3}$	$2,590 \cdot 10^{-3}$	$0,668 \cdot 10^{-3}$
3	$1,560 \cdot 10^{-3}$	$3,484 \cdot 10^{-3}$	$1,030 \cdot 10^{-3}$	$2,768 \cdot 10^{-3}$	$0,794 \cdot 10^{-3}$
\bar{x}	$1,623 \cdot 10^{-3}$	$3,372 \cdot 10^{-3}$	$1,041 \cdot 10^{-3}$	$2,756 \cdot 10^{-3}$	$0,759 \cdot 10^{-3}$

c) Determinación del paso de la luz.

Las tiras de papel fotográfico se muestran a continuación.

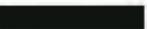
En primer lugar se indica el volumen y color de las ampollas y a continuación se expresa el tiempo de exposición a la luz, que según se dijo, debe ser de 30 seg. Realizado el ensayo se comprobó que los resultados obtenidos eran los mismos en los distintos tipos de ampollas ensayadas por lo que bajó el tiempo de exposición a la luz a 2 y 1 seg. respectivamente. Para cada uno de estos tiempos se muestran los resultados obtenidos con papel fotográfico n.º 4 y n.º 2, anotando en la primera columna el número de la ampolla y el testigo y en la segunda, tercera y cuarta el número del ensayo.

Por otra parte y aunque el ensayo se ha realizado con ampollas de distinto volumen y color, sólo se dan los resultados obtenidos con las de 2 ml topacio, ya que para los restantes los resultados encontrados son similares.

Ampollas de 2 ml topacio

Tiempo: 2 seg

Papel fotográfico del nº 4.

Número Ampolla	Ensayo nº 1	Ensayo nº 2	Ensayo nº 3
1			
2			
3			

4			
5			
Testigo			

Papel fotográfico del nº 2.

Número Ampolla	Ensayo nº 1	Ensayo nº 2	Ensayo nº 3
1			
2			
3			
4			
5			
Testigo			

Ampollas de 2 ml topacio

Tiempo: 1 seg

Papel fotográfico del nº 4.

Número Ampolla	Ensayo nº 1	Ensayo nº 2	Ensayo nº 3
1			
2			
3			
4			

5			
Testigo			
Papel fotográfico n.º 2.			
Número Ampollas	Ensayo n.º 1	Ensayo n.º 2	Ensayo n.º 3
1			
2			
3			
4			
5			
Testigo			

DISCUSION

En cuanto a resistencia térmica, podemos indicar, las ampollas ensayadas resisten los cambios bruscos de temperatura, no apareciendo en las condiciones en que se ha realizado el ensayo ninguna alteración apreciable.

El hecho de que los dos métodos den resultados similares indica que es indiferente la utilización de uno u otro. Opinamos, no obstante, que el método con estufa a 130°C, es el más aconsejable, porque las condiciones en que se realiza se asemejan más a aquéllas que se utilizan durante el proceso de esterilización de las ampollas y además requiere menos material y manipulaciones, si bien el tiempo necesario para la realización supera al empleado en el ensayo con agua hirviendo.

Los valores recogidos en el cuadro 3, correspondientes a los g de residuo seco obtenidos a partir de 100 ml de muestra, reflejan que a igualdad de volumen, las ampollas topacio proporcionan mayor cantidad de residuo seco que las blancas (prácticamente el doble), y que a igualdad de color se obtiene mayor cantidad con las ampollas de menor volumen. Este resultado lo creemos atribuible a que la superficie interna puesta en contacto con una unidad de volumen de líquido es mayor en el caso de ampollas pequeñas (con lo cual es lógico que la cesión sea mayor) y es similar a los resultados obtenidos en el ensayo sobre superficie (9).

Los límites permitidos por las distintas farmacopeas son: 2, 5 mg para la española, 3 para la portuguesa y 5 para la francesa. En las ampollas topacio d

cantidad de residuo seco obtenido es mayor que 3 y menor que 5 mg , mientras que en las de 5 ml es mayor que 2, 5 y menor que 3 mg. Las blancas dan valores inferiores al indicado por las farmacopeas más exigentes. Según ésto, el que los valores encontrados estén dentro de los límites permitidos depende de la farmacopea consultada, ahora bien, si nos atenemos al criterio de nuestra farmacopea advertimos que lo superan las de color topacio y no la superan las de color blanco, lo que atribuimos al mayor número de elementos que entran a formar parte en los vidrios topacio. Esto vendría a confirmar el hecho de que la Farmacopea Brasileña presente un valor límite para las de color topacio cinco veces superior (3 mg para las blancas y 15 mg para las topacio).

Puesto que la técnica seguida en el ensayo es la reseñada por Farmacopea Brasileña, cuyos límites se citaban más arriba, podemos concluir que los dos tipos de ampollas cubren con los requisitos impuestos por dicha Farmacopea.

Por otra parte REHM (31) tiene en cuenta la influencia del tamaño del recipiente sobre el residuo de evaporación y establece los límites de acuerdo con la capacidad de las ampollas, circunstancia no tenida en cuenta por las farmacopeas. Basándonos en nuestra propia experiencia, estimamos más conveniente aceptar los resultados según la propuesta del mencionado autor.

Las ampollas por nosotros ensayadas se encuentran todas por debajo de los límites establecidos por REHM.

Las experiencias realizadas con papel fotográfico del n.º 4 y un tiempo de exposición a la luz de 30 seg. dieron los mismos resultados para todos los tipos de ampollas ensayadas, ya que el color del testigo era exactamente igual al de las muestras. Nos pareció lógico que ocurriera en las blancas, ya que en la composición de su masa vítrea no acompañan elementos que interfieran el paso de la luz, pero no en las topacio, utilizadas generalmente para conservar principios activos fotosensibles; en otras palabras, en estas no debería haberse impresionado el papel.

Este hecho motivó la repetición del ensayo, disminuyendo los tiempos de exposición. Se mantuvieron frente a la lámpara durante 15, 10 y 5 seg. obteniéndose en los tres casos el mismo resultado que el citado anteriormente. Al seguir disminuyendo el tiempo de exposición a 3, 2 y 1 seg., se observó que para las ampollas blancas el color de las muestras era igual al testigo, mientras que para las topacio, cuando el tiempo de exposición era de 2 seg. se advertía un ligero cambio de color, que se hizo más apreciable para 1 seg. de exposición.

Los resultados fueron semejantes en las ampollas de 2 y 5 ml lo que era de esperar si la composición del vidrio es la misma y sólo varía su capacidad.

Al comprobar que no se cumplía lo especificado en la Bibliografía consultada respecto al tiempo de exposición se utilizó papel fotográfico de mayor contraste (n.º 2) repitiendo los ensayos. Se obtuvieron de nuevo resultados similares a los ya comentados.

Por todo ello se puede concluir que para aceptar o rechazar un lote de ampollas topacio es necesario disminuir el tiempo de exposición que se da co-

mo límite por la Farmacopea Helvética, o bien modificar las condiciones del ensayo en cuanto a la intensidad de luz o distancia de la muestra al foco luminoso.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MORETTI, C.: *Boll. Chim. Farm.*, 115, 80-88 (1976).
- (2) BRANCHI, G. y MECARELLI, E.: *Il farmaco. Ed. Prat.*, 30, 605-614.
- (3) COOPER, J.: *Documentación Científica y Profesional. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos*, 2, 34-58 (1975).
- (4) MECARELLI, E., ROCCHI, B. y SCAGLIONI, O.: *Vetro e Silicati*, 3 (17), 7-11 (1959).
- (5) ROJAS, C.: *Rev. Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 1, 69-107 (1969).
- (6) HELMAN, J.: "Farmacotecnia Teórica y Práctica", 1.ª Ed., Compañía Editorial Continental, S.A., México 1981, Tomo V, pág. 1.532-1.550.
- (7) NOGUEIRA, L. y CORREIA, A.: "Técnica Farmacéutica e Farmacia Galénica". Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa 1973, II vol., pág. 2.061-2.091.
- (8) SUAREZ, M.I. y MORENO, F.: *Ciencia e Industria Farmacéutica*, 3, (2.ª ep.), 196-199 (1984).
- (9) CASTILLO, M.A.; CERESO, A.; CORREA, M.T. y VERA-GUGLIERI, M.S.: *Cesión de alcalinidad de vidrios de uso farmacéutico*, pág. 255-258. XXX Congreso Nacional de la A.E.F.H. Las Palmas de Gran Canaria, 1985.
- (10) BEAUDOUIN, J.: *Labo-Pharma Prob. et Tech.*, 27, 103-108 (1979).
- (11) DENOEL, A. y JAMINET, F.: "Pharmacie Galénique". Presses Universitaires de Liège. París 1974, Tomo VI pág. 175-199.
- (12) "Pharmacopée Française", Ed. IX, Editée sous la direction de la Commission nationale de pharmacopée par l'ordre national des Pharmaciens, Paris, 1976, 2.º part., pág. 205-121.
- (13) "Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana". VIII Ed., *Administratio Saluti Publicae Praeposita*, Ministerio della Sanita, Roma 1972, Vol. I pág. 457-462.
- (14) "Pharmacopée Européenne". Conseil de l'Europe, Maisonneuve, S.A., France 1971. pág. 65-71.
- (15) "British Pharmacopoeia 1980", Her Majesty's Stationery Office at the University Press, Cambridge 1980, Vol. II, pág. A-197-199.
- (16) "Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos" (MEX) III Ed., (1962).
- (17) "The United States Pharmacopeia. The National Formulary" (USP XXI, NF XVI), Mack Publishing Company, Easton 1985, pág. 1.233-1.235.
Madrid. Legajo 4. Carpeta 1. Flora Peruana.
- (18) TONITATO, T. y col.: *Il fármaco. Ed. Pr.*, 36, 78-88 (1981).
- (19) "Farmacopea des Estados Unidos do Brasil". Ed. II, Industria Gráfica Siqueira, S.A., Sao Paulo 1959, Tomo II, pág. 993-995.
- (20) "Farmacopea Nacional Española", 9.ª Ed. (FE IX), Madrid 1954, pág. 595-597.
- (21) "Pharmacopée Française". Ed. 7.ª, Edité sous la Direction de la Commission Permanente du Codex par l'ordre National des Pharmaciens, Paris 1949, pág. 54-55.
- (22) "Farmacopeia Portuguesa" (Suplemento a Anarta Edicao). Imprensa Nacional Lisboa, 1967, pág. I-IV de preparaciones inyectables.

- (23) ANONIMO: *Boll. Chim. Farm.*, 102, 262-288 (1963).
- (24) CASADIO, S.: "Tecnología Farmacéutica". II Ed. Cisalpino-Galiardica, Milano 1972, Vol. II, pág. 1.749-1.772.
- (25) LINDEWALD VON C.: Monografía n.º 1 de la Sociedad Capsugel, Balo Suiza.
- (26) "Osterreichesches Arzneibuch", AB, Ed. IX, Osterreichische Staatscruckerei, Wien 1960, Tomo I, pág. 131.
- (27) "Pharmacopoea Helvetica". Ed. VI, Office Central fédérale des imprimés et du matériel, Berna 1971 (Integ. Corr. 1977), Tomo I, pág. 231-235.
- (28) METTLER H10/20, METLER, Zurich (Folleto).
- (29) Servicio Instrucciones Técnicas P-Selecta.
- (30) MILAN CHALABALA: "Preparación de Inyectables", Editora del Consejo Nacional de Universidades, La Habana 1965, pág. 47-69.
- (31) REHM, K.: *Boll. Chim. Farm.*, 104, 463-478 (1965).