

**ESTUDIO ANALITICO COMPARATIVO DE LOS RECIPIENTES  
DE VIDRIO DE FABRICACION NACIONAL PARA  
APLICACION FARMACEUTICA**

Resumen del trabajo de tesis presentado por CARMEN ROJAS N.  
para optar al título de Químico Farmacéutico.

Presidente de tesis: Dr. MARCEL EWERT.

## INTRODUCCION

*Dentro del programa que se realiza actualmente en el Departamento de Farmacia con miras a la redacción de una Farmacopea Colombiana, el problema del control de la calidad del vidrio es de gran importancia. La sustitución del vidrio importado por vidrios nacionales es el resultado de una política económica y gubernamental y no el resultado de consideraciones científicas; en efecto, el Instituto Colombiano de Normas no ha dado hasta la fecha ninguna especificación al respecto.*

*Por otra parte, el vidrio es de por sí un material complejo, y la diversidad de los métodos de control que señalan las distintas farmacopeas es prueba suficiente de la urgencia de iniciar un amplio programa de investigaciones para tratar de establecer normas de control debidamente comprobadas y reproductibles. Estas normas no pueden ser sólo la reproducción de las actualmente adoptadas, puesto que las condiciones nacionales son muy diferentes.*

*En cuanto a productos químicos o farmacéuticos se refiere, las condiciones climáticas colombianas exigen un estudio mucho más extenso del que hemos podido realizar, porque implica además de la influencia a largo tiempo de temperaturas relativamente altas, el efecto de las radiaciones actínicas en las diferentes regiones. Los ensayos efectuados se han hecho comparando el vidrio nacional al extranjero; por consiguiente, las conclusiones que de este trabajo*

*se desprenden, son normas relativas que deben consignarse con la debida prudencia hasta que ulteriores investigaciones hayan permitido establecer normas y métodos de carácter absoluto aceptables para el Instituto Colombiano de Normas.*

## CONSTITUCION DEL VIDRIO

El vidrio utilizado en la fabricación de envases para productos farmacéuticos, debe satisfacer a un criterio fundamental: su inercia respecto a la acción de los productos farmacéuticos y de los solventes debe ser la más grande posible, compatible con la fabricación en serie y con un precio aceptable. Las características señaladas dependen de la constitución del vidrio; tanto de la estructura física como de su composición química.

Teniendo en cuenta el tema de la tesis dejaremos a un lado los vidrios orgánicos, discutiendo únicamente los inorgánicos, y dentro de éstos, aquellos cuyo elemento constitutivo es el anhídrido silícico ( $\text{SiO}_2$ ), compuesto "vitrificador" por excelencia.

Todos los vidrios utilizados en la industria farmacéutica son vidrios complejos, pero todos tienen un alto porcentaje de  $\text{SiO}_2$ ; por consiguiente debemos esperar que todos los vidrios presenten, en mayor o menor grado, puntos de transición correspondientes a las transformaciones polimórficas del cuarzo. A pesar de que este punto está sujeto a discusión, se debe tener en cuenta para la interpretación de los resultados experimentales obtenidos en estas regiones de temperatura (por ejemplo: a  $200^\circ\text{C}$ ).

En la estructura química del vidrio, las unidades estructurales tetraédricas pueden agruparse en los siguientes complejos (2):

1. Grupos especialmente restringidos. Tipo ortosilicatos.
2. Grupos infinitos unidimensionales. Ejemplo: En el asbesto.
3. Hojas o grupos infinitos bidimensionales. Ejemplo: La mica.
4. Grupos infinitos tridimensionales. Ejemplo: El cuarzo.

Las sustancias que llamamos vidrios pertenecen a esta última categoría. Están formados por una red irregular tridimensional de poliedros, conectados por vértices comunes, obtenidos a partir de óxidos de alto punto de fusión.

## TIPOS DE VIDRIO

### 1º *Vidrios de álcali y cal.*

Pueden ser vidrios de sodio, de potasio, o de sodio y potasio, y en los mismos tanto la relación base:  $\text{SiO}_2$ , como la relación álcali:  $\text{CaO}$ , están sujetas a grandes variaciones (5).

Zschimmer (1) da un resumen de esta clase de vidrios por su composición química y estabilidad.

### 2º *Vidrios cálcicos ricos en alúmina.*

En la composición de estos vidrios que sirven especialmente para la fabricación de botellas, se incorpora una pequeña cantidad de álcali. En compensación contiene mucho  $\text{CaO}$  y sobre todo alúmina, debido a que se utilizan rocas aluminosas ricas en álcali como principal fuente fusible.

### 3º *Vidrios de plomo.*

Su composición normal es idéntica a la de los vidrios cálcicos, pero corrientemente se hacen más pobres en álcali.

### 4º *Vidrios especiales.*

Por su composición, son casi siempre vidrios en los cuales los componentes ordinarios están sustituidos en parte por otros óxidos de uso menos frecuente, a saber: el  $\text{SiO}_2$  por el  $\text{B}_2\text{O}_3$ ; y el  $\text{CaO}$  por los de bario, zinc y antimonio; y a veces están completamente exentos de álcalis. Debido a esta composición especial, poseen también propiedades mecánicas, térmicas, ópticas y químicas peculiares que los hacen adecuados para fines especiales.

La mayoría de los vidrios pueden considerarse como compuestos de óxidos. Los principales formadores de vidrio son (2): el óxido silícico, el bórico y el pentóxido de fósforo. El óxido de germanio es un excelente formador de vidrio y si no fuera tan costoso podría emplearse comercialmente. El pentóxido de vanadio, el óxido arsenioso y el bióxido de telurio también forman vidrios.

La adición de pequeñas cantidades de óxido de aluminio confiere mayor durabilidad química, un coeficiente de expansión más bajo y hace al producto menos sujeto a la desvitrificación. Demasiado  $\text{Al}_2\text{O}_3$  aumenta la viscosidad del vidrio.

Otro constituyente de los vidrios comerciales es el óxido de magnesio. Puede sustituirse con buenos resultado por el óxido de

calcio con tal de que el porcentaje no sea demasiado alto. Pequeñas cantidades de óxido bórico, de bario y fluoruros se añaden durante la manufactura para modificar algunas características y facilitar la manipulación.

El PYREX presenta las características de los vidrios resistentes térmica, eléctrica y químicamente. Estos son fundamentalmente diferentes de los que tienen una composición de  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$  y  $\text{SiO}_2$ , el tipo generalmente usado en los laboratorios (Tabla 1). En este tipo de vidrio el punto de fusión del  $\text{SiO}_2$  ha sido disminuído por adición de  $\text{B}_2\text{O}_3$  y  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; en menor proporción por pequeña cantidad de álcali. Es intrínsecamente superior a los mejores vidrios del grupo sódico-cálcico con relación a su durabilidad química y sus resistencia al rompimiento por choque calórico o tensión mecánica, pero es más difícil de trabajar.

El vidrio para ampollitas puede considerarse como vidrio blando de borosilicato cuya composición, de acuerdo con lo indicado en la Tabla N° 1, consta de menos óxido bórico y sílice que el tipo PYREX, pero contiene más óxido de aluminio y álcali. Además, los álcalis consisten en parte de sodio y parte de potasio, el cual tiene un marcado efecto en el aumento de la durabilidad química con una proporción óptima de unas 7:3 partes de potasio a sodio en peso.

TABLA NUMERO 1  
PORCENTAJE DE LA COMPOSICION DE ALGUNOS VIDRIOS  
RESISTENTES QUIMICA Y CALORICAMENTE

Constituyen- tes óxidos	Sílice fundida	VYCOR	PYREX	Kimble Laborat. N° N51A	Ampollas Incolor. neutras	Tubería neutra ámbar
$\text{SiO}_2$	100	96.300	80.70	74.7	67.0	64.1
$\text{B}_2\text{O}_3$	—	2.900	12.00	9.6	7.5	7.1
$\text{TiO}_2$	—	—	0.05	—	—	—
$\text{Al}_2\text{O}_3$	—	0.400	2.20 3.00	5.6	8.5	7.1
$\text{Fe}_2\text{O}_3$	—	—	0.08	—	—	4.1
$\text{MnO}$	—	—	—	—	—	1.4
$\text{CoO}$	—	—	—	—	—	—
$\text{CaO}$	—	—	0.20	0.9	4.0	6.8
$\text{MgO}$	—	—	—	—	0.3	0.1
$\text{BaO}$	—	—	—	2.2	6	—
$\text{Na}_2\text{O}$	—	0.20	3.90 4.10	6.4	8.7	6.3
$\text{K}_2\text{O}$	—	0.02	—	0.5	4.0	3.0
$\text{As}_2\text{O}_3$	—	0.005	0.01	0.03 Sb203 0.009	—	—

## METODOS DE CONTROL

### A) *Métodos oficiales.*

*Farmacopea Americana.* La U.S.P. XVI da normas para determinar la resistencia al ataque del agua de los recipientes de vidrio nuevo.

El grado de ataque está determinado por la cantidad de álcali liberado por el vidrio, bajo la influencia del medio atacante en condiciones especificadas. Esta cantidad de álcali es extremadamente pequeña en el caso de los vidrios más resistentes, lo que exige particular atención en todos los detalles de la prueba.

Las pruebas que ordena la U.S.P. XVI son: ensayo del vidrio pulverizado, ataque de agua a 121° y transmisión de la luz (3).

*Farmacopea Británica.* La B.P. 1963 da una prueba para límite de alcalinidad del vidrio (4).

*Farmacopea Francesa.* El Codex 1949 prescribe el ensayo de resistencia hidrolítica de ampollas y frascos (5).

*Farmacopea Alemana.* La Farmacopea Alemana 6ª Ed. da normas para límite de alcalinidad para frascos y para vidrio pulverizado de ampollas, usados para soluciones de sales de alcaloides (6).

### B) *Otros métodos.*

Métodos adoptados por asociaciones de fabricantes y diferentes autores.

No resulta sencillo, y, sin embargo, sería indispensable, por varios motivos, establecer uno o más métodos para el examen de la neutralidad del vidrio de las ampollas, que puedan ser aceptados por todos o que tengan tales características de sencillez y exactitud que puedan ser practicados aun en los laboratorios modestos y con resultados seguros y constantes por cualquier experimentador.

Actualmente son numerosos los métodos propuestos (7) por comisiones de especialistas y por las Farmacopeas, para ensayar la resistencia química del vidrio; pero ninguno de ellos está exento de críticas, ni es aceptado universalmente. Se pueden clasificar teniendo en cuenta:

1. La superficie del vidrio expuesta al ataque (superficie interna de la masa vítrea o superficie interna de la ampolla).

2. Los reactivos empleados.
3. La temperatura a la que se realiza (superior o inferior a 100°, en baño María, en vapor fluente, en vapor bajo presión).
4. La forma en que se realiza el ataque. Cualitativa y cuantitativamente.

*Control cualitativo.* Mediante: a) Sales inorgánicas (bicloruro de mercurio, etc.); b) Sales orgánicas (clorhidratos de morfina o de narcotina, nitrato de estriquina, etc.); c) Indicadores (fenoltaleína, iodoezina, rojo de metilo, etc.).

*Control cuantitativo.* a) Por determinación gravimétrica de la disminución del peso del vidrio sometido al ataque, o del residuo seco de los elementos que han pasado en solución; b) Por determinación volumétrica del álcali cedido por el vidrio; c) Por determinación de la variación del pH del líquido de ataque.

Debe aclararse en primer lugar un importante detalle: ¿Se debe trabajar con el polvo del vidrio, con la superficie interna de la masa vítrea o con la superficie interna de la ampolla? Desde luego no falta quienes sostengan uno u otro procedimiento.

Según los partidarios del análisis del polvo, éste representaría realmente la masa vítrea que constituye el recipiente y permitiría un ataque más completo y más rápido, gracias a la enorme superficie que presenta al ataque mismo, en tanto que el análisis de la superficie interna únicamente, no sólo sería más lento y difícil, sino que podría dar resultados muy diferentes, aun para vidrios de igual composición, según la manera como se ha fabricado el tubo.

Los métodos que utilizan el polvo deben reservarse por ahora a los técnicos del vidrio; siendo, de todos modos, indispensable perfeccionarlos, indicando con precisión todos los detalles, por razones evidentes (molido, tamizado, lavado y secado, tipos de recipientes a utilizar para la digestión del polvo, forma de digerir el polvo, titulación, etc.)

Por otra parte, en la técnica de preparación de los productos inyectables, las pruebas sobre superficie del vidrio, aparte de que se pueden practicar con mayor facilidad, son las más indicadas, porque en la práctica no se expone toda la masa vítrea de la ampolla a la acción del agua o de la solución medicamentosa, sino sólo la superficie interna.

Es cierto que la superficie formada y la masa interna del vidrio no son iguales, ni en su composición ni en la forma de com-

portarse durante el ataque, debido principalmente al proceso de enfriamiento (temple) que sufre el vidrio en presencia de los gases de combustión del horno de temple después del soplado, o a veces durante el almacenamiento (en los depósitos), que permite a la humedad atmosférica actuar en forma prolongada sobre la superficie de la ampolla, proceso que origina un afloramiento de álcali.

Pero, precisamente debido a que no siempre existe una exacta correspondencia entre la superficie formada y la masa interna del vidrio, es evidente que en nuestro caso debe preferirse el examen de la superficie interna, porque un vidrio "neutro en la masa" podría no serlo en la superficie interna, que es la que se halla en contacto con la solución medicamentosa.

En cuanto a la naturaleza del líquido de ataque del vidrio, la mayoría de los autores opina que el agua destilada es la más indicada por la finalidad perseguida.

En lo relativo a la temperatura a que debe practicarse el ensayo y a la forma de controlar cualitativa y cuantitativamente el líquido que contiene los elementos cedidos por el vidrio, las opiniones son muy diversas y numerosas las variantes propuestas.

Como se observa, existe todavía mucha incertidumbre al respecto.

### 1. *Comprobación de la alcalinidad.*

Con este objeto se han propuesto muchos y variados métodos, cualitativos y cuantitativos.

#### A) *Métodos cualitativos.*

Baroni (8) sugiere un método basado en las reacciones de coloración o precipitación que se producen con soluciones neutras del clorhidrato de morfina al 1% o 2% o de nitrato de estriquina al 0.5% o de bicloruro de mercurio al 1%. Schneider y Suss proponen otro método en el cual utilizan una solución alcohólica de fenoltaleína como indicador (9). Los vidrios buenos no deben dar coloración alguna (10). Este método fue modificado por Baroni (11).

Kreber (12) considera como los reactivos más *sensibles* para la investigación de la alcalinidad del vidrio, primero a las sales de narcotina y luego las de estriquina, la fenoltaleína, el bicloruro de mercurio y el clorhidrato de morfina.

Kroeber (13) pasando revista a estos métodos, observa que el ensayo con la solución de morfina no ofrece absoluta seguridad, porque el oscurecimiento de la solución que se observa también en recipientes de cuarzo, se debe a una oxidación, pero cuando la solución tiene un color francamente amarillo, se encuentran siempre cristales de morfina. La prueba con sublimado es poco sensible y resulta positiva solamente en el caso de vidrios de calidad muy inferior; el ensayo con la estriocina, en cambio, es suficientemente sensible, pero tiene el inconveniente de que se necesitan algunos días para sacar conclusiones.

Por último, y siempre según este autor, el ensayo con la fenoltaleína es por lo menos tres veces menos sensible que con la narcotina.

T. Prithchard (14) usa como indicador el rojo de fenol. Bruere (15) propone el uso de un indicador que llama "espectral" porque produce siete colores principales, según la reacción del líquido en cuya presencia se encuentre.

Baroni (16) propuso la hematoxilina como indicador de la eventual disgregación del vidrio, por pequeña que sea, coloreando las soluciones de hidróxidos de calcio, sodio, potasio, bario, etc., y sus mezclas, con tintes que van del rosa al azul, según la concentración de las soluciones.

Según Tirelle (17) la reacción de Baroni con la hematoxilina:

1. Es bastante sensible y exige para su aplicación minuciosos cuidados para asegurarse de la pureza de los reactivos y de la ausencia de contaminaciones accidentales.

2. Puede servir para indicar con mucha sensibilidad el ataque de vidrios que ceden al agua cierta cantidad de bases y metales (especialmente cobre) cuando el vidrio está compuesto casi exclusivamente de silicatos.

3. Si es negativa, las indicaciones pueden resultar dudosas cuando se trata de vidrios que contienen un exceso de boratos. La deficiente resistencia de estos vidrios sería indicada en cambio por la fenoltaleína.

4. Es extremadamente sensible para el cobre y por lo tanto los resultados positivos pueden ser influidos por mínimas cantidades de impurezas accidentales que no intervienen en la composición del vidrio que forman parte del mismo en cantidad tal como para que pasen cantidades infinitesimales en el líquido esterilizado, no obstante una suficiente resistencia y homogeneidad del vidrio.

5. No puede sustituir en todos los casos y con absoluta seguridad, a la reacción con la fenolftaleína, que continúa siendo un buen método secundario de comprobación, y no debe ser desechado.

6. No indica la cesión al agua, por parte del vidrio, de las sales neutras que eventualmente intervienen en su composición (sulfato de sodio y similares) o también residuos con función ácida (sílice, ácidos borosilícicos, etc.) cuya disolución puede tener influencia en la conservación de ciertas soluciones inyectables (metales coloidales, soluciones gelatinosas, soluciones de alcaloides, líquidos alcalinos, etc.).

Algunas de estas objeciones son infundadas; pues en verdad la reacción con la hematoxilina es extremadamente sensible y delicada, tanto que el mismo Baroni consideró conveniente reservarla para vidrios cuya alcalinidad no pase de  $0.40 \cdot 10^{-3}$  miligramos.

Aun cuando posee una sensibilidad casi igual a la de la hematoxilina, el azul de bromotinol proporciona un reactivo estable, de uso sencillo, inalterable en el aire y que según investigaciones realizadas por el Laboratorio Farmacéutico Militar Italiano da valores muy semejantes a los obtenidos mediante la determinación de pH (18).

## B) *Métodos cuantitativos.*

### Métodos volumétricos.

Para la determinación cuantitativa de la alcalinidad del vidrio, se llenan con agua destilada neutra, la cual lleva un indicador, se calientan en autoclave a  $120-134^{\circ}$  durante 1 a 2 horas según los distintos autores; se titula la alcalinidad con ácido sulfúrico N/100, operando sobre 50 cc de líquido. Como indicador se usa la fenolftaleína (2 cc de la solución alcohólica al 1% para 100 cc de agua). Mylius (19) ha utilizado una solución etérea de iodoeosina (0.10 gm en 100 cc de éter saturado con agua), y Lesure (20) la alizarina sulfoconjugada (solución acuosa saturada de alizarín-sulfonato de sodio Poulene, que tiene mayor sensibilidad que la fenolftaleína y además la ventaja de señalar el punto neutro (color gamuza), la reacción ácida (amarillo-limón) y la alcalina (color rojo).

Según Ribaut y Duffour (21) un vidrio es poco alcalino cuando calentado en el autoclave a unos  $130^{\circ}$  durante dos horas, requiere 5 cc de ácido N/100 para 100 cc de agua, y es muy alcalino

si requiere 40 cc de la misma solución, debiendo desecharlo cuando cede al agua una cantidad de álcali superior a la equivalente a 100 cc de hidróxido de sodio N/100 (indicador fenolftaleína).

Cerbelaud (22) propone calentar durante media hora a 125° y desechar los vidrios cuya alcalinidad requiera más de 5 cc de solución N/100 de ácido sulfúrico, para 100 cc de agua (indicador: fenolftaleína).

El formulario de los hospitales militares franceses prescribe llenar los recipientes con solución de cloruro de sodio al 0.75%, calentar a 120° durante 20 minutos y titular después en presencia de iodo eosina. Se desechan las ampollas que ceden una cantidad de álcali equivalente a 0,2 cc de NaOH N/100 para 10 cc de solución salina esterilizada.

Según Lesuere (23), un vidrio de excelente calidad, después de calentado a 120° en el autoclave durante una hora, exige menos de 1 cc de solución N/100 de ácido clorhídrico; un vidrio bueno, menos de 5 cc, un vidrio mediano menos de 10 cc y un vidrio de calidad inferior más de 10 cc por 100 cc de agua.

Procediendo con más exactitud, Baroni (24) tiene en cuenta además de la cantidad de agua, también la superficie interna mojada por la misma y afirma que en un vidrio de buena calidad la cantidad de ácido N/100 necesaria para neutralizar la alcalinidad cedida por 100 centímetros cuadrados de superficie debe oscilar entre 0,1 a 0,3 cc, equivalentes a 1 a  $0,3 \times 10^{-3}$  mg de Na<sub>2</sub>O.

El mismo autor (25) propuso a continuación y para el mismo objeto, un método ionométrico, basado en el uso de la solución de azul de bromotimol.

### Potenciométricos.

Se efectúa determinando la variación de pH de las soluciones sometidas a ensayo. Para practicar el ensayo se llenan las ampollas con agua bidestilada de pH determinado y se calientan en autoclave a dos atmósferas durante 1 - 2 horas. Después del enfriamiento, se ensaya el líquido con el potenciómetro.

Según A. Mauri (26), partiendo de un agua con un pH = 5,8-6,0, se pueden clasificar como vidrios óptimos los que conducen a un pH de 6 a 7. Buenos, aquellos cuyo valor de pH es inferior a 8, y por lo tanto, no colorean la fenolftaleína ni el bromotimol; y malos los que conducen a un pH superior a 8.

Es conveniente utilizar agua bidestilada recientemente hervida y considerar como máximo una diferencia de 0,5 entre el valor del pH del agua utilizada y el del líquido que contiene el álcali del vidrio, como proponen Snyder y Gathercoal (27).

A. Mauri (28) comprobó experimentalmente que en los ensayos a la temperatura normal de ebullición o superior a la misma (120° como máximo), los vidrios neutros, cualquiera que sea su composición, ceden al agua cantidades de álcalis proporcionados a su resistencia química, manteniéndose siempre límpidos y transparentes, mientras que en los ensayos en el autoclave a temperaturas elevadas (superiores a 120°), se comportan de manera distinta, según contengan o no zinc, aun cuando en el resto de su composición se encuentren los mismos elementos.

Así, mientras los vidrios que no poseen zinc conservan entre sí la proporcionalidad aludida, y sólo a temperaturas muy elevadas empieza a aparecer turbidez de escasa importancia, los vidrios con zinc, aunque tengan una alcalinidad menor, se empañan considerablemente, se descaman, formando pequeñas astillas que ceden cantidades importantes de álcali (total y libre) tanto más cuanto mayor es el contenido en zinc y siempre mayores que en los vidrios no zíncicos.

Esto se explica admitiendo que en los borosilicatos no zíncicos, la capa superficial es más pobre en elementos solubles y así protegen a las capas subyacentes; en los borosilicatos zíncicos en cambio, la superficie del vidrio en contacto con el agua, se descama. Y el agua puede así actuar sobre las capas inferiores.

Ocurre en éstos una desvitrificación completa que, según el autor, se puede admitir que comience en forma imperceptible a temperaturas comprendidas entre 120° y 140° y que pueda continuar aún en frío, si bien con mayor lentitud, dejando en solución elementos perjudiciales para la buena conservación de las soluciones.

Por lo tanto la determinación de la alcalinidad, realizada con los procedimientos indicados, no es suficiente en todos los casos. Es necesario, según Mauri (29) calentar los vidrios en autoclave a 150° durante una hora por lo menos, para poner en evidencia la desvitrificación que se inicia a la temperatura normal de esterilización de los líquidos inyectables y que aunque no se pueda comprobar, es perjudicial para las soluciones.

La ausencia de zinc podrá asegurarse entre otros con los siguientes procedimientos:

1º Las muestras llenadas en sus dos terceras partes con agua destilada y cerradas con la llama, se calientan en autoclave a dos atmósferas durante una hora dos veces; se vacían y se secan en la estufa a 100-120º; una empañadura de la superficie que ha sido cubierta por el agua, indicará en el caso del vidrio neutro, la presencia de zinc. Cuando este ensayo es positivo, las ampollas deben rechazarse, ya sea por los motivos expuestos o porque el óxido de zinc utilizado en la fabricación contiene siempre vestigios de plomo y otros metales (Baroni).

2º Se llenan las ampollas con solución N/10 de sulfuro de sodio, se cierran y se mantienen en autoclave a 120º durante tres horas; los vidrios con zinc muestran una capa blanquecina e iridiscente sobre las paredes que han sido mojadas.

Un análisis espectrofotométrico es evidentemente más preciso para determinar la presencia del zinc.

## 2. *Comprobación de la acidez.*

Existían en el comercio ampollas fabricadas con vidrio de reacción ácida, debido a la presencia de compuestos de fluor, originados en ciertas condiciones por el espatofluor, agregado como fundente, en cantidades más o menos considerables. Cuando se funde nuevamente con el soplete un vidrio de esta composición, desprende ácido fluorhídrico, el cual se neutraliza en presencia de un exceso de álcali, o si no da lugar en caso contrario a la formación de  $\text{SiF}_4$  (que se deposita en las paredes), cuyo carácter ácido puede perjudicar a numerosas soluciones inyectables, por ejemplo la gelatina que precipita parcialmente de sus soluciones, la lecitina, etc.

Este vidrio no sólo no puede emplearse para la fabricación de ampollas, sino que presenta además el inconveniente de falsear los resultados obtenidos en la titulación de la alcalinidad, mediante los métodos ya mencionados y en presencia de la fenolftaleína, iodo eosina, hematoxilina, etc. Para comprobar esta acidez eventual Mauri (30) aconseja emplear el método colorimétrico para la determinación del pH. Para esto, llenar las ampollas con agua destilada de pH conocido, agitar durante algunos minutos a temperatura ambiente y luego volver a determinar el pH colorimétricamente con rojo de metilo. Si la solución tiene un pH igual o inferior a 5, las ampollas deben rechazarse.

Una determinación potenciométrica será evidentemente más precisa.

E. Baroni (31) propuso con el mismo objeto una solución de *rojo de metilo sensibilizado*. Según otros autores, es preferible utilizar para el mismo objeto, la laca de Zirconio y alizarina, reactivo específico del ácido fluorhídrico, propuesto por J. H. Boer (32).

M. Cini (33) da normas acerca de cómo debe practicarse el ensayo. Sin embargo, F. de Carli (34) no cree que dicho reactivo pueda servir para comprobar la presencia de fluoruros, cuando se disuelva el álcali cedido por el vidrio en el agua colocada en las ampollas, porque en un espesor tan reducido, la coloración no puede ser apreciada y sostiene que se presta solamente para ensayos practicados sobre el extracto acuoso obtenido con el vidrio pulverizado.

Finalmente, el reactivo Zirconio-alizarina es menos sensible que el rojo de metilo, que puede ser preferido a cualquier otro.

### 3. *Técnicas normalizadas.*

Para apreciar la resistencia media de los diferentes vidrios, se han establecido normas de ensayo (35):

#### A) *Ataque al agua.*

El proyecto de norma Afnor. Pr. B. 35-601 es comparable a la DIN 12.111. Se mantiene polvo de vidrio de 300 a 420 micras en agua destilada a 100° C durante una hora y se dosifican después los álcalis en la solución. La norma DIN distingue cinco clases (lo que no hace la norma Afnor):

Clase 1ª Menos de 0.03 mg de Na<sub>2</sub>O/Gm de vidrio.

Clase 2ª De 0.03 a 0.06 mg de Na<sub>2</sub>O/Gm de vidrio.

Clase 3ª De 0.06 a 0.26 mg de Na<sub>2</sub>O/Gm de vidrio.

Clase 4ª De 0.26 a 0.6 mg de Na<sub>2</sub>O/Gm de vidrio.

Clase 5ª De más de 0.6 mg de Na<sub>2</sub>O/Gm de vidrio.

#### B) *Ataque alcalino.*

El proyecto Afnor Pr. B. 35-602 es comparable a la norma DIN 52.322. Se mantiene una placa de vidrio, en una mezcla en proporciones iguales de soluciones normales de NaOH y CO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub> a 100° C durante tres horas y se determina la pérdida de peso:

Clase 1ª Menor de 75 mg/dm<sup>2</sup>.

Clase 2ª De 75 a 150 mg/dm<sup>2</sup>.

Clase 3ª Más de 150 mg/dm<sup>2</sup>.

C) *Ataque ácido.*

Se opera generalmente según la norma DIN 12.116. Se mantiene la placa de vidrio en una solución de HCl al 20% durante seis horas a 100° C y se determina la pérdida de peso:

Clase 1ª Menos de 0.1 mg/dm<sup>2</sup>.

Clase 2ª De 0.7 a 1.5 mg/dm<sup>2</sup>.

Clase 3ª Más de 1.5 mg/dm<sup>2</sup>.

4. *Influencia del volumen llenado sobre la inalterabilidad de la superficie.*

Es generalmente admitido (36) que el volumen del envase ejerce una influencia sensible sobre la cantidad de componentes del vidrio desprendidos por unidad de volumen y representada por residuos de evaporación, por el consumo de ácidos y variaciones del pH o de la conductividad eléctrica.

Esto se debe al hecho de que para volúmenes de llenado decreciente, las superficies de cuya magnitud es fracción, la cantidad de vidrio disuelto decrece más lentamente.

La Tabla siguiente muestra cómo en la práctica, las superficies en las ampollas crecen por unidad de volumen al disminuir éste (se consideró sólo la superficie cubierta por el líquido, pero el ataque también se efectúa en el espacio del vapor y el resultado no es el mismo en la zona ocupada por el líquido, al nivel de éste y en el espacio que llena el vapor).

A M P O L L A S

Diámetro mm	Altura de llenado mm	Superficie mojada cm <sup>2</sup>	Volumen llenado cc	Superficie P/vol.
32	125	133	100	1,3
16	50	27	10	2,7
14	33	16	5	3,2
10	26	9	2	4,5
8	20	5,5	1	5,5

Si el volumen de llenado se reduce a la décima parte, entonces crece la superficie mojada por unidad de volumen alrededor del doble. Puesto que el ataque del vidrio es proporcional a la superficie expuesta al ataque, para 100 cc de agua se admitirán las siguientes cantidades de sustancias disueltas :

Para un volumen de ...	100	10	5	2	1	cc
Y un número de ampo- llas de ... .. .	1	10	20	50	100	unidades
Sustancia disuelta ... ..	133	270	320	450	550	partes en peso

Si una farmacopea determinada permite para un envase de vidrio cuyo volumen de llenado sea de 100 cc, la cesión de 1 cc de sustancia por 100 cc del líquido que le llena, entonces para envases menores deberían admitirse las siguientes cesiones de sustancia por cada 100 cc:

Volumen del recipiente en cc ... .. .	100	10	5	2	1
Cesión de sustancias en mg/100 cc ...	1	2	2,4	3,4	4,2

En las pruebas de pH para determinar la alcalinidad, hay que tener en cuenta la proporción de superficie y el volumen del envase por ensayar, ya que las mayores concentraciones de álcalis que se producen en las ampollas de volúmenes menores, conducen a una variación muy fuerte de pH y, por tanto, a conclusiones totalmente falsas sobre la resistencia de los vidrios probados.

#### PROTECCION DE LAS PREPARACIONES SENSIBLES A LA LUZ

Muchos productos farmacéuticos y químicos son conocidos por su sensibilidad a la acción de los rayos luminosos (37), especialmente en la región ultravioleta (longitud de onda menor de 400  $m\mu$ ). Para su almacenamiento se prescribe el vidrio ámbar. Es interesante notar que la Farmacopea Americana considera dañosas todas las longitudes de onda comprendidas entre 290 y 700  $m\mu$ , mientras que la Farmacopea Japonesa menciona específicamente

dos bandas, una entre 290 y 450  $m\mu$  (ultravioleta), y otra entre 590 y 410  $m\mu$  (amarillo-naranja). El vidrio ámbar no ha sido encontrado como el mejor para todos los casos; pero en general, los vidrios negro ámbar, verde y rojo, son los más eficientes en excluir la banda ultravioleta. Los vidrios azules dan poca protección contra la luz ultravioleta, aunque un aumento en el contenido de alúmina o la adición de muy pequeñas cantidades de óxido cérico se considera como un mejoramiento.

Cuando la absorción de la luz en el vidrio se distribuye uniformemente sobre todo el espectro visible y la cantidad de absorción es pequeña, el vidrio aparece incoloro y límpido; cuando la cantidad de absorción aumenta, el vidrio toma una tonalidad grisosa.

Cuando la absorción es notablemente alta para la luz de cualquier color, la luz transmitida aparecerá del color complementario, y su intensidad dependerá del grosor de la muestra. Las mejores comparaciones se hacen por medio de curvas que indican el cambio de absorción o transmisión con la longitud de onda para muestras de espesor estándar.

El problema de la sensibilidad que las preparaciones presentan a la luz y que, exigen protección, es importante, y su aplicación demanda una cantidad considerable de tanteos. En varias partes de Escandinavia el empleo de botellas carmelitas para la leche es común, para evitar cambios en el sabor debidos a la rancidez de la materia grasa originados por una exposición a la luz del sol. Además, da mejor protección contra la destrucción del contenido de vitamina C que la que puede obtenerse empleando carbón engrasado. La principal desventaja es que absorbe calor en mucha mayor cantidad que lo que lo hacen las botellas claras, lo cual exige almacenamiento en el refrigerador.

Mientras que los vidrios de borosilicato y los recipientes en que se emplea polietileno son los recomendados para el almacenamiento por largos períodos, los recipientes de vidrio de soda (transparentes) no son satisfactorios, puesto que los álcalis lixiviados de la superficie ejercen una acción catalítica sobre la descomposición del peróxido con evolución de gas y aumento de la presión dentro del recipiente. La descomposición puede acelerarse, aún más por la acción de la luz, originándose soluciones de peróxido en pequeñas cantidades, en botellas ámbar con espacio superior adecuado. Aunque la descomposición del peróxido se presenta todavía y el resultado final después de un almacenamiento prolongado, sería el mismo, independiente del empleo de vidrio ámbar o de soda, sin

embargo con el último tipo el efecto de un corto almacenamiento en clima templado y aún protegido de la luz del sol por medio de envolturas de cartón, es suficiente para producir la explosión de la botella.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los diferentes ensayos de control se llevaron a cabo en varios tipos de recipientes nacionales de Peldar; en recipientes de la casa Owens y en ampollitas Jena y Kimble.

### 1. *Ensayos de la Farmacopea Americana XVI*

#### A) *Ensayo del vidrio pulverizado.*

Observaciones:

La pulverización de la muestra para el ensayo se efectuó en un mortero de ágata; se utilizó agua destilada con una conductividad específica de 0,55 MHO, y tapones de gasa para cubrir los recipientes en lugar del papel de estaño.

Datos obtenidos:

Volumen de  $H_2SO_4$  0.02N gastado para neutralizar 10 gm de la muestra de vidrio:

Frasco blanco de Peldar ... ..	7,6	7,6	7,5 cc
Frasco ámbar de Peldar ... ..	6,5	6,55	6,55 cc
Frasco Owens ... ..	1,7	1,6	1,6 cc
Vial blanco de Peldar ... ..	4,8	4,8	4,9 cc
Vial blanco Kimble ... ..	0,25	0,30	0,30 cc
Vial ámbar Kimble ... ..	0,26	0,25	0,20 cc

#### B) *Ataque de agua a 121°*

Observaciones:

Se utilizó agua destilada con una conductividad de 0,55 MHO y tapones de gasa para cerrar los recipientes de prueba.

Volumen de  $H_2SO_4$  0.02 N necesarios para neutralizar 100 cc de agua :

Frasco ámbar de Peldar (referencia 43 de 90 cc) ... ..	1,6	1,5	1,5 cc
Frasco ámbar de Peldar (referencia 32 de 25 cc) ... ..	2,5	2,5	2,5 cc
Frasco blanco de Peldar (referencia 258 de 120 cc) ... ..	1,6	1,55	1,55 cc
Frasco blanco de Peldar (referencia 39 de 60 cc) ... ..	1,7	1,8	1,9 cc
Viales de Peldar (referencia 594 de 28 cc)	1,5	1,5	1,5 cc
Viales Kimble de 10 cc ... ..	0,8	0,8	0,9 cc
Frasco Owens ... ..	0,3	0,4	0,4 cc

## 2. Ensayo de la Farmacopea Británica

Observaciones :

La prueba se hizo con diez recipientes de cada clase y se cerraron con tapones de gasa.

Después de calentar a  $121^{\circ}$  por media hora en el autoclave, se observó la coloración del rojo de metilo :

En los frascos y viales de Peldar, la solución ácida de rojo de metilo cambió totalmente de color (amarilla).

En los frascos Owens, ampolletas y viales el color no viró.

## 3. Farmacopea Alemana

a) Se llenaron los recipientes de prueba con una solución de clorhidrato de narcotina preparada recientemente al 1:1000 y se observó la precipitación de la solución en cada recipiente :

En los frascos de Peldar, referencias 39, 32, 43 y 258 se observó a los cinco minutos una precipitación coposa hacia las paredes del recipiente. Dicha precipitación aumentó progresivamente en el transcurso de una hora.

En los viales de Peldar se observó una ligera precipitación a los 15 minutos.

En los frascos Owens se observaron pequeños cristales a los 30 minutos.

Los viales y ampolletas Jena y Kimble no presentaron precipitación alguna de la solución durante el mismo tiempo ni después de 24 horas de observación.

## Comprobación de la alcalinidad

### A) Métodos cualitativos.

#### ENSAYO CON LA FENOLFTALEINA

En los frascos y viales de Peldar la solución pasó a color rosado después del calentamiento en autoclave a 121° por 30 minutos.

En los frascos Owens, viales y ampollitas Jena y Kimble, la solución permaneció incolora después del tratamiento.

#### ENSAYO CON EL INDICADOR "ESPECTRAL"

Se llenaron los recipientes con el indicador recientemente preparado (solución amarilla), y se sometieron a calentamiento en autoclave a 121° por veinte minutos para observar el cambio de coloración del indicador.

En los viales y frascos de Peldar el indicador tomó una coloración azul un poco oscura; en los frascos Owens una coloración verdosa; y en los viales y ampollitas una coloración verde amarillenta.

#### ENSAYO CON EL ROJO DE METILO

En los viales y frascos de Peldar la solución de rojo de metilo viró al amarillo después del calentamiento en autoclave a 134° durante una hora. En los frascos Owens lo mismo que en los viales y ampollitas Jena y Kimble, la solución conservó su color original

### B) Métodos cuantitativos.

#### METODO VOLUMETRICO

Se llenaron los recipientes con agua destilada a la cual se le añadió fenolftaleína como indicador; se calentaron en autoclave durante una hora entre 121° y 130° y se tituló la alcalinidad cedida con  $H_2SO_4$  0.01 N.

Volumen de  $H_2SO_4$  0.01 N necesario para neutralizar 100 cc de agua:

Frasco blanco de Peldar ... ..	1,0	1,2	1,2 cc
Frasco ámbar de Peldar ... ..	1,6	1,6	1,6 cc

En los frascos Owens y en las ampollitas y viales (Jena y Kimble) no hubo alcalinidad titulable. La alcalinidad cedida no es lo suficiente como para hacer virar el color del indicador.

#### METODO POTENCIOMETRICO

Con los viales Kimble y de Peldar se hizo una determinación potenciométrica de un agua destilada que ha sido envasada en dichos viales después de lavados y secados en la estufa a 100°:

Se lavaron los viales con agua destilada por tres veces sucesivas; en seguida se secaron en la estufa a 100° durante una hora. Después de enfriados se envasó en ellos agua destilada de pH 4,9; se dejó en reposo media hora y se tomó nuevamente el pH del agua:

Viales Kimble pH ... .. .	5,3	5,5	5,5
Viales Peldar pH ... .. .	7,55	7,7	7,7

Vale anotar que en la fabricación de antibióticos, vitaminas, etc., que han de ser envasados en estos viales hay que tener en cuenta que pueden sufrir alteración después de envasarse, debido a la apreciable alcalinidad liberada en los viales de Peldar después de secarlos en la estufa.

#### CONTROL DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Para el control de estabilidad de productos farmacéuticos se tomó agua destilada y una solución de sulfato de atropina preparada en el laboratorio con una concentración de 1,2 miligramos por centímetro cúbico. El agua destilada se envasó en frascos de Peldar y de la casa Owens y la solución de sulfato de atropina en ampollitas Jena y Kimble. Dichas soluciones se sometieron a calentamientos acelerados en el autoclave, y se expusieron a la luz natural.

#### CONTROL DEL AGUA DESTILADA

Agua destilada de pH = 5,2 y una conductividad de 0,4 P.P.M. (en cloruro de sodio), se envasó en frascos Peldar lavados previamente con vapor durante media hora y secados en la estufa. Se sometió a calentamiento en autoclave a 121° por 20 minutos; una vez enfriada se tomó el pH y la conductividad, dando:



pH = 8,1	8,1	8,0
Conductividad = 11,0	11,0	11,0 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA C)*

Agua de los frascos blancos de Peldar, lavados con agua destilada y esterilizados a 121° por 20 minutos:

pH = 8,0	8,3	8,3
Conductividad = 11,0	11,0	11,0 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA D)*

Agua del frasco ámbar de Peldar expuesta a la luz natural:

pH = 5,6	5,6	5,6
Conductividad = 1,9	1,9	2,2 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA E)*

Agua del frasco blanco de Peldar expuesta a la luz natural:

pH = 6,0	6,0	6,1
Conductividad = 5,6	5,6	5,6 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA F)*

Agua del frasco Owens expuesto a la luz natural:

pH = 5,4	5,3	5,3
Conductividad = 1,6	1,4	0,9 P.P.M. en cloruro de sodio.

2º CONTROL AL MES

*MUESTRA A)*

pH = 7,3	7,3	7,3
Conductividad = 6,9	6,7	6,7 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA B)*

pH = 8,2	8,3	8,3
Conductividad = 13	13	13 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA C)*

pH = 8,3	8,3	8,3
Conductividad = 13,0	13,0	13,0 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA D)*

pH = 5,6	5,7	5,7
Conductividad = 3,2	3,5	3,5 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA E)*

pH =	6,1	6,2	6,2
Conductividad =	5,6	5,6	5,8 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA F)*

pH =	5,2	5,5	5,5
Conductividad =	1,6	2,5	2,5 P.P.M. en cloruro de sodio.

3er. CONTROL A LOS DOS MESES

*MUESTRA A)*

pH =	7,1	7,3	7,3
Conductividad =	12,8	13,0	13,2 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA B)*

pH =	8,4	8,4	8,4
Conductividad =	12,8	13,0	13,2 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA C)*

pH =	8,3	8,3	8,3
Conductividad =	13,0	13,1	13,0 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA D)*

pH =	5,9	5,9	5,8
Conductividad =	3,5	3,5	3,5 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA E)*

pH =	6,1	6,3	6,3
Conductividad =	5,7	5,8	5,9 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA F)*

pH =	5,2	5,6	5,6
Conductividad =	2,8	3,2	3,0 P.P.M. en cloruro de sodio.

4º CONTROL A LOS TRES MESES

*MUESTRA A)*

pH =	7,3	7,4	7,4
Conductividad =	7,1	7,1	7,3 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA B)*

pH =	8,3	8,35	8,35
Conductividad =	13,0	13,0	12,8

*MUESTRA C)*

pH = 8,3                    8,4                    8,36  
Conductividad = 13            13                    13,3 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA D)*

pH = 5,8                    5,8                    5,7  
Conductividad = 3,5            3,8                    3,5 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA E)*

pH = 6,1                    6,1                    6,0  
Conductividad = 5,8            6,0                    5,9 P.P.M. en cloruro de sodio.

*MUESTRA F)*

pH = 5,23                    5,5                    5,5  
Conductividad = 3,0            3,5                    3,3 P.P.M. en cloruro de sodio.

CONTROL DE LA SOLUCION DE SULFATO DE ATROPINA

Se preparó en el laboratorio una solución de sulfato de atropina con una concentración de 1,2 miligramos por centímetro cúbico. A esta solución se le tomó el pH y se le hizo la valoración de la atropina según la técnica de la B. P. p. 65, extrayendo con cloroformo, disolviendo en ácido el alcaloide extraído y titulando el exceso de ácido.

pH de la solución madre = 4,7            4,7            4,8

VALORACION DEL SULFATO DE ATROPINA

Se tomaron alícuotas de 5 cc correspondientes a 0,0060 gm de sulfato de atropina.

	Cantidad teórica en GM	Cantidad práctica en GM
1.	0,0060	0,0057
2.	0,0060	0,0055
3.	0,0060	0,0055
4.	0,0060	0,0057
Promedio:		0,0056

Dicha solución madre de sulfato de atropina se envasó en ampollitas Jena y ampollitas Kimble, las cuales se esterilizaron a 121° por 20 minutos. Al siguiente día se analizaron, dando:

Ampollitas Kimble: pH = 5,2	5,2	5,1
Ampollitas Jena: pH = 4,9	4,9	4,9

### Valoración

Todas las valoraciones se hicieron tomando alícuota de 5 cc.

	Cantidad teórica en Gm	Cantidad práctica en Gm	
		Kimble	Jena
1.	0,0060	0,0054	0,0051
2.	0,0060	0,0056	0,0055
3.	0,0060	0,0056	0,0055
	Promedio:	0,0055	0,0054

Se hizo una nueva esterilización a 121° durante una hora, y se analizó nuevamente.

Ampollitas Kimble: pH = 5,1	5,1	5,2
Ampollitas Jena: pH = 4,9	4,8	4,8

### Valoración

Se tomaron alícuotas de 5 cc correspondientes a 0,0060 gm de sulfato de atropina.

	Cantidad teórica en Gm	Cantidad práctica en Gm	
		Kimble	Jena
1.	0,0060	0,0056	0,0055
2.	0,0060	0,0060	0,0056
3.	0,0060	0,0056	0,0056
	Promedio:	0,0057	0,0056

Un lote (Nº 1) de las ampollitas se expuso a la luz natural y otro (Nº 2) se almacenó para protegerlo de la luz. De estas muestras se hicieron análisis periódicamente.

LOTE Nº 1

Se analizó al mes.

Ampollitas Kimble: pH = 5,2	5,2	5,1
Ampollitas Jena: pH = 4,9	4,9	4,9

*Valoración*

Se tomaron alícuotas de 5 cc correspondientes a 0,0060 gm de atropina.

	Cantidad teórica en Gm	Cantidad práctica en Gm	
		Kimble	Jena
1.	0,0060	0,0062	0,0055
2.	0,0060	0,0062	0,0056
3.	0,0060	0,0056	0,0062
Promedio:		0,0060	0,0057

LOTE Nº 2

Ampollitas Kimble: pH = 5,2	5,1	5,2
Ampollitas Jena: pH = 4,8	4,9	4,9

*Valoración*

Se tomaron alícuotas de 5 cc correspondientes a 0,0060 gm de atropina sulfato.

	Cantidad teórica en Gm	Cantidad práctica en Gm	
		Kimble	Jena
1.	0,0060	0,0062	0,0066
2.	0,0060	0,0066	0,0062
3.	0,0060	0,0066	0,0063
Promedio:		0,0064	0,0063

LOTE N° 1

*Analizado a los dos meses:*

Ampolletas Kimble: pH = 5,3	5,3	5,2
Ampolletas Jena: pH = 5,0	5,1	5,1

*Valoración*

Se tomaron alícuotas de 5 cc correspondientes a 0,0060 gm de atropina sulfato.

	Cantidad teórica en Gm	Cantidad práctica en Gm	
		Kimble	Jena
1.	0,0060	0,0069	0,0069
2.	0,0060	0,0072	0,0069
3.	0,0060	0,0072	0,0073
	Promedio:	0,0071	0,0067

LOTE N° 2

*Analizado a los dos meses:*

Ampolletas Kimble: pH = 5,1	5,1	5,2
Ampolletas Jena: pH = 4,85	4,9	4,9

*Valoración*

Se tomaron alícuotas de 5 cc correspondientes a 0,0060 gm de atropina sulfato.

	Cantidad teórica en Gm	Cantidad práctica en Gm	
		Kimble	Jena
1.	0,0060	0,0062	0,0066
2.	0,0060	0,0069	0,0062
3.	0,0060	0,0066	0,0062
	Promedio:	0,0065	0,0063

LOTE Nº 1

*Analizado a los seis meses:*

Ampolletas Kimble: pH = 5,3	5,3	5,3
Ampolletas Jena: pH = 5,1	5,1	5,1

*Valoración*

Se tomaron alícuotas de 5 cc correspondientes a 0,0060 gm de atropina sulfato.

	Cantidad teórica en Gm	Cantidad práctica en Gm	
		Kimble	Jena
1.	0,0060	0,0070	0,0069
2.	0,0060	0,0076	0,0069
3.	0,0060	0,0076	0,0072
	Promedio:	0,0074	0,0070

LOTE Nº 2

*Analizado a los seis meses:*

Ampolletas Kimble: pH = 5,2	5,2	5,2
Ampolletas Jena: pH = 4,8	4,9	4,9

*Valoración*

Se tomaron alícuotas de 5 cc correspondientes a 0,0060 gm de atropina sulfato.

	Cantidad teórica en Gm	Cantidad práctica en Gm	
		Kimble	Jena
1.	0,0060	0,0069	0,0063
2.	0,0060	0,0069	0,0063
3.	0,0060	0,0062	0,0066
	Promedio:	0,0066	0,0064

Una parte de las ampolletas almacenadas se esterilizó nuevamente por una hora entre 121° y 130°. Se analizó dando los mismos resultados.

Para comprobar el aumento de pH del sulfato de atropina expuesto a la luz natural, se envasó agua destilada de pH 4,8, en las mismas ampolletas y se esterilizaron a 121° por una hora. Se tomó nuevamente el pH.

Ampolletas Kimble: pH = 5,0	5,1	5,1
Ampolletas Jena: pH = 4,9	4,9	4,9

Estas ampollitas se dejaron expuestas a la luz natural. A los tres meses se analizaron nuevamente:

Ampollitas Kimble: pH = 5,3	5,3	5,3
Ampollitas Jena: pH = 5,2	5,2	5,1

#### ANALISIS ESPECTROFOTOMETRICO

Los distintos tipos de vidrios estudiados en cuanto a sus características químicas, fueron examinados también desde el punto de vista de su transmitancia a las radiaciones electromagnéticas, desde el U. V. hasta el I. R.

Damos a continuación las zonas de transmitancia más importantes, ya que las radiaciones correspondientes son las que pueden producir reacciones fotoquímicas en los productos envasados:

La ampollita blanca absorbe totalmente en el ultravioleta hasta 280  $m\mu$ ; de 310 a 400  $m\mu$  transmite el 100%; en el visible presenta una transmitancia del 100% entre 550 y 600  $m\mu$ , y en el I. R. el máximo de transmitancia es del 85% (figuras 1 - 3 - 5).

La ampollita ámbar absorbe toda la luz del ultravioleta. Entre 660 y 700  $m\mu$  da una transmitancia del 60%, y en el I. R. del 68% (figuras 1 - 4 - 5).

La región más importante de descomposición de los productos es la del I. R., por acción de las radiaciones actínicas. Las zonas de mayor transmitancia en el visible pueden también alterar los productos por acción de la luz solar. La ampollita ámbar ofrece mayor protección a los productos fotosensibles (Vitamina A, atropina, quinina, etc.).

El vidrio blanco de Peldar no absorbe totalmente la luz del U. V.; a 210  $m\mu$  da una transmitancia del 5% y entre 360 y 400  $m\mu$  una transmitancia del 80%.

En el visible transmite entre el 80% y el 90% de la luz incidente y en el I. R. el máximo de transmitancia es del 90% (figuras 2, 3, 6).

El vidrio ámbar de Peldar absorbe toda la luz del U. V.; en el visible transmite el 55% entre 650 y 700  $m\mu$ ; en el I. R. la máxima transmitancia es del 70% (figuras 2, 4, 6).

El vidrio blanco de Owens, al igual que el blanco de Peldar, no absorbe toda la luz ultravioleta, presenta un máximo de transmitancia a 360  $m\mu$ . En el visible transmite entre el 70% y el 90% y en el I. R. la transmitancia máxima es del 90% (figuras 2, 3, 7).

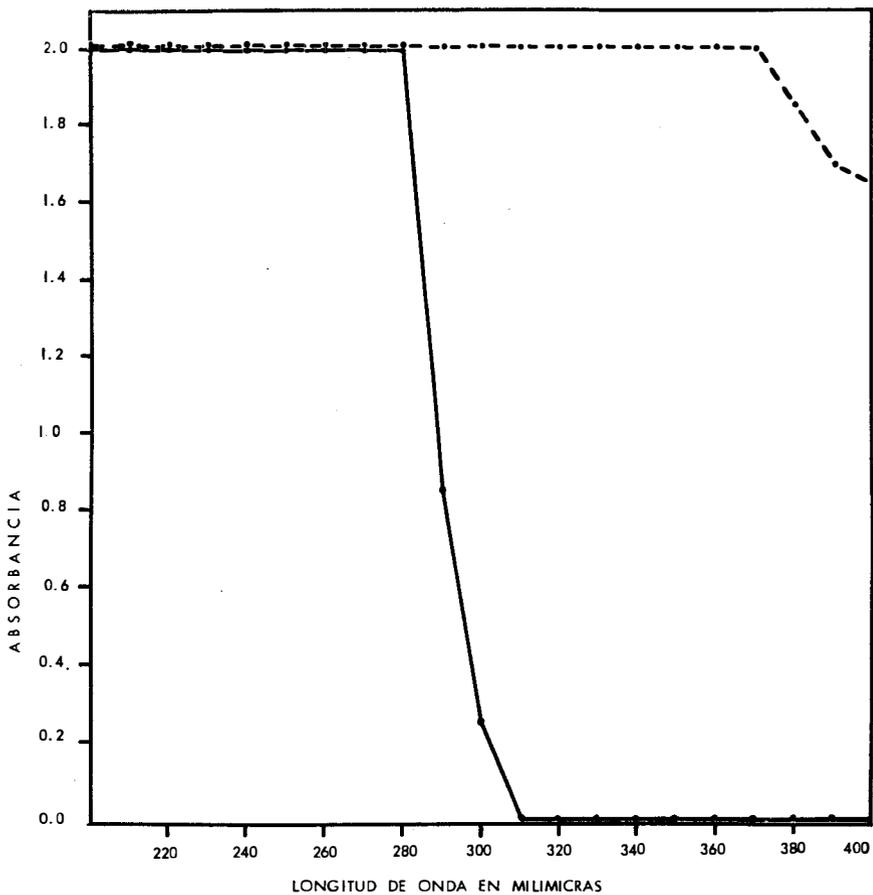


Figura No. 1. - ESPECTRO ULTRAVIOLETA DE : Una ampollita blanca de 0.7 mm. de espesor: —  
 Una ampollita ambar de 0.9 mm. de espesor: - - -  
 Espectrofotómetro Beckman DU, Sensibilidad 8, Slit en mm.: 0.02.

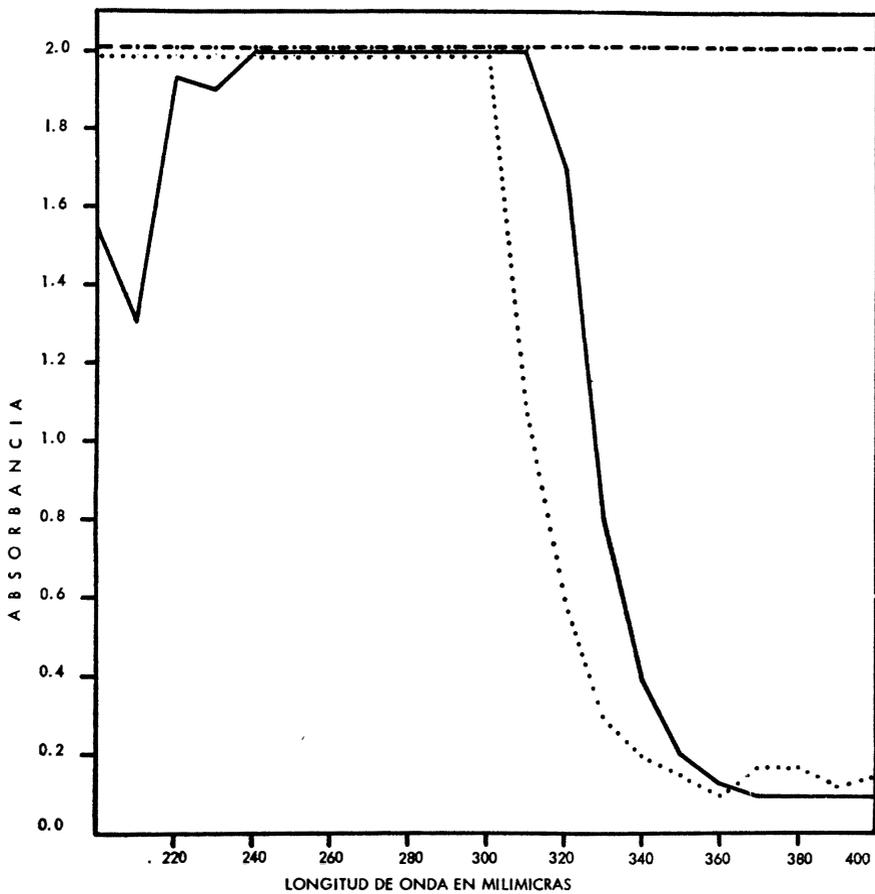


Figura No. 2. - ESPECTRO ULTRAVIOLETA DE: Vidrio blanco Peldar de 2.5 mm. de espesor: ———  
 Vidrio ámbar Peldar de 3 mm. de espesor : - - - -  
 Vidrio blanco Owens de 2.6 mm. de espesor: .....

Spectrofotómetro Beckman DU.

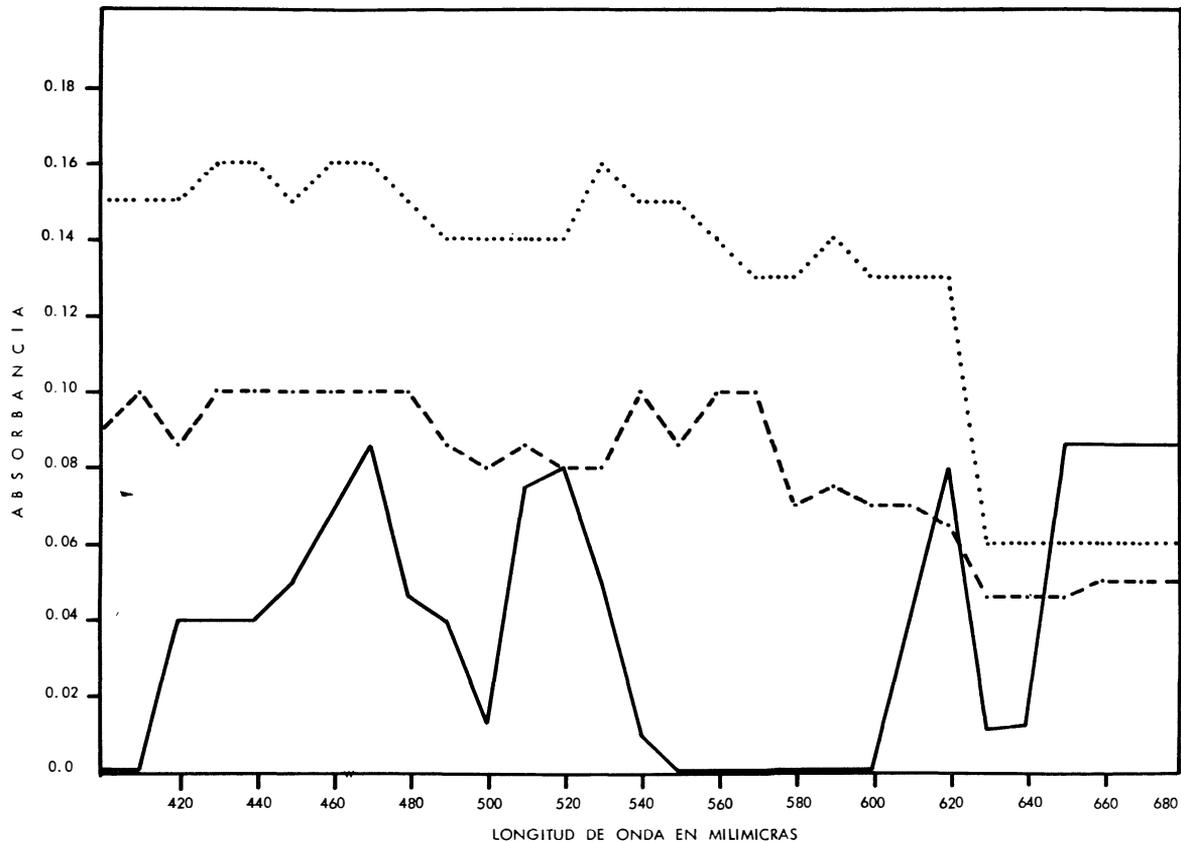


Figura No. 3. - ESPECTRO VISIBLE DE : Ampolleta blanca de 0.7 mm. de espesor : ———  
Vidrio blanco Peldar de 2.5 mm. de espesor : - - - -  
Vidrio blanco Owens de 2.6 mm. de espesor : .....  
ABSORBANCIA

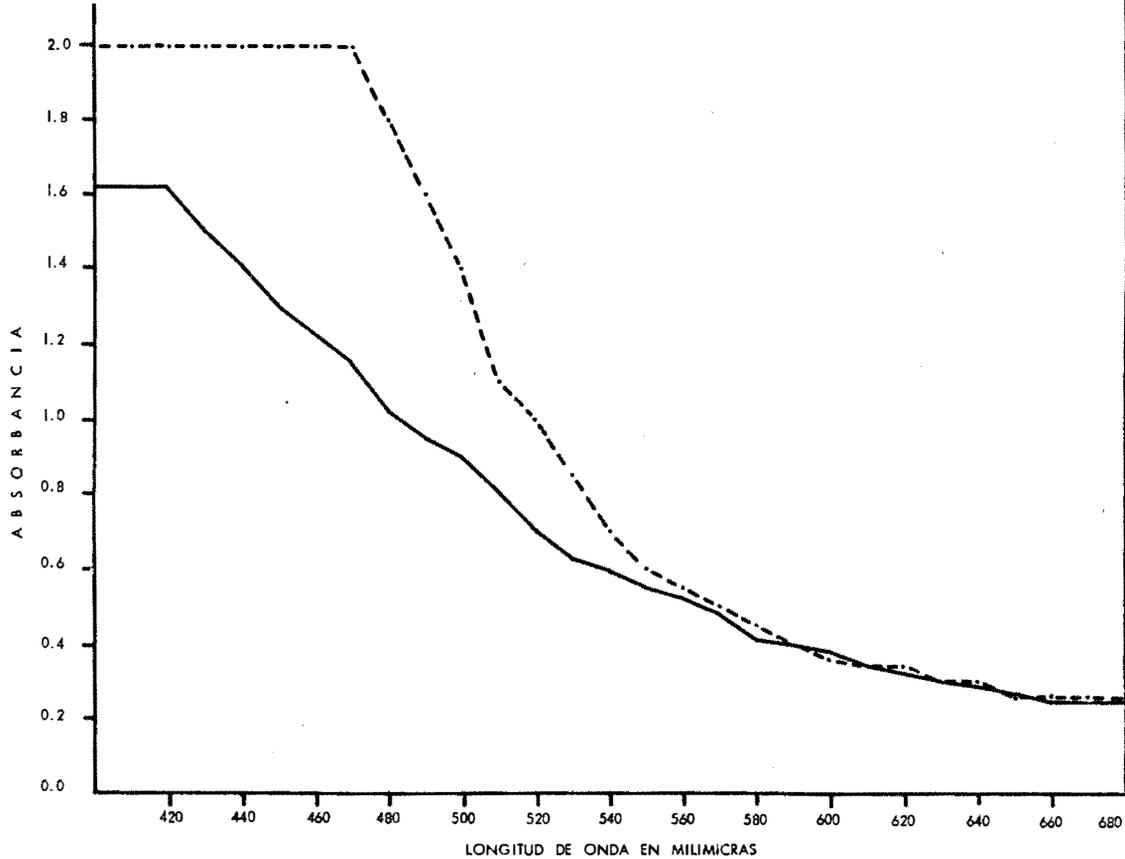


Figura No. 4. - ESPECTRO VISIBLE DE: Ampolleta ámbar de 0.9 mm. de espesor : ———  
Vidrio ámbar Peidar de 3 mm. de espesor : - - - -  
Espectrofotómetro Beckman DU.

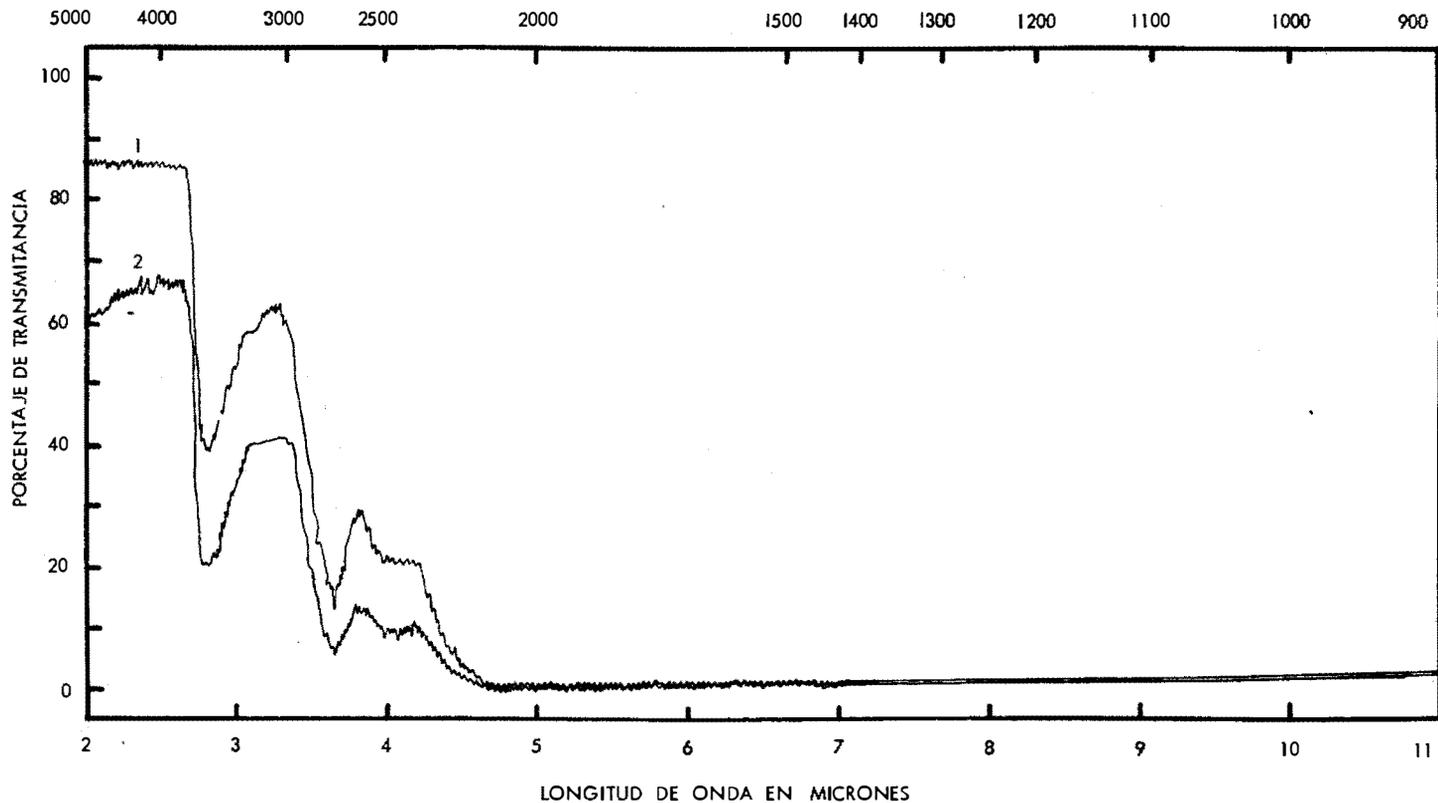


Figura No. 5. - ESPECTRO INFRARROJO DE : 1. - Ampollita blanca de 0.7 mm. de espesor  
2. - Ampollita ámbar de 0.9 mm. de espesor

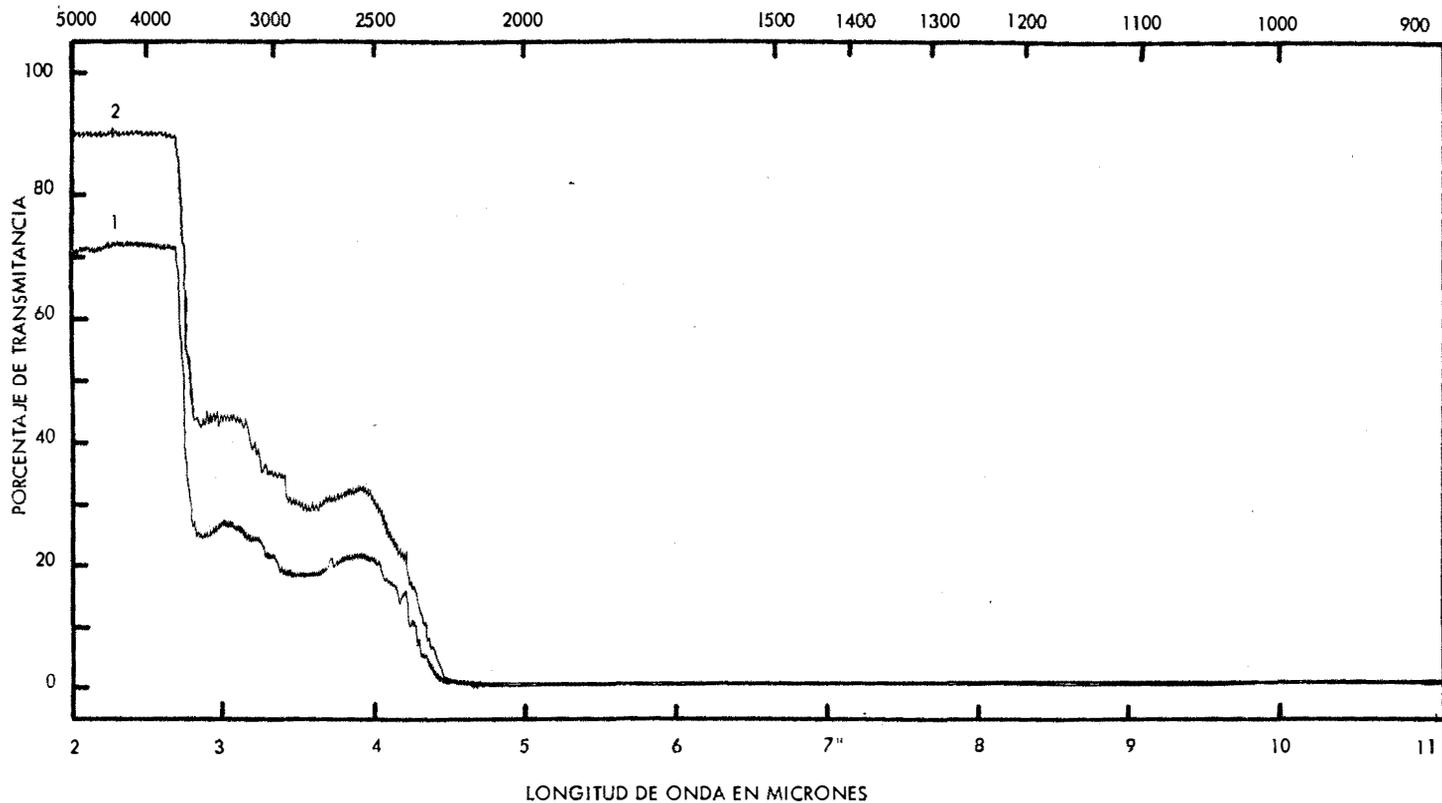


Figura No. 6. - ESPECTRO INFRARROJO DE : 1. - Vidrio ámbar Peldar de 3 mm. de espesor

2. - Vidrio blanco Peldar de 2,5 mm. de espesor

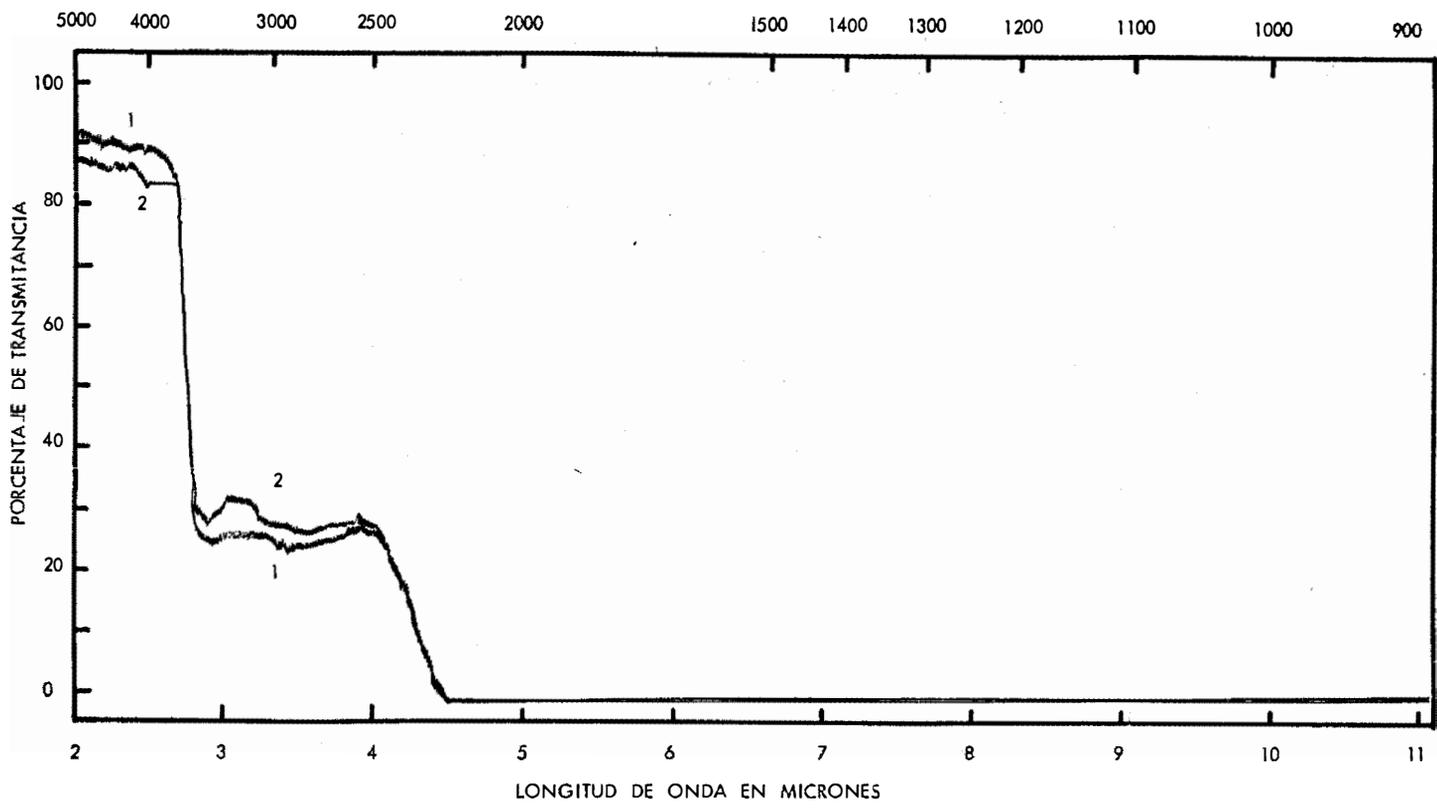


Figura No. 7. - ESPECTRO INFRARROJO DE : 1. - Vidrio blanco Peldar de 2,8 mm. de espesor  
2. - Vidrio blanco Owens de 2,6 mm. de espesor

## CONCLUSIONES

1. El ensayo sobre vidrio pulverizado de la USP XVI resulta dispendioso y un poco complicado; en la pulverización de la muestra pueden introducirse partículas del material empleado, las cuales van a alterar los resultados.

El ataque al agua a 121° fácil de ejecutar, es más importante y debe preferirse al ensayo de vidrio pulverizado. La resistencia química de la superficie interna es la que nos interesa puesto que es la que está en contacto con la solución medicamentosa.

2. La prueba de la B. P. para límite de alcalinidad de los recipientes de vidrio, en la cual se observa el cambio de coloración de una solución de rojo de metilo después de ser envasada en los recipientes de prueba y calentada en autoclave a 121° por media hora, da buenos resultados.
3. La técnica de la Farmacopea Alemana fácilmente reproducible, da resultados satisfactorios. En nuestro concepto este ensayo debe preferirse por su sencillez y buenos resultados para hacer un control cualitativo del álcali cedido por un vidrio.
4. El ensayo cualitativo con el indicador espectral, tiene el inconveniente de la interpretación, la cual resulta un poco difícil, pero en general es un método satisfactorio para comprobación de alcalinidad.
5. La determinación cuantitativa de la alcalinidad titulando el álcali cedido por un vidrio con  $H_2SO_4$  0.01 N en presencia de fenolftaleína es en nuestro concepto el método aconsejable para dicha determinación.  
Evidentemente sería conveniente realizar las operaciones analíticas en material de sílice, sobre todo cuando se trata de titulaciones con soluciones N/100. Proponemos que esta anotación sea tenida en cuenta para el futuro formulario nacional.
6. La determinación potenciométrica de la variación del pH del agua envasada en los viales después de secarlos en la estufa a 100° durante media hora, resulta ser un método rápido y sencillo para controlar la alcalinidad en estos recipientes. Proponemos que este método sea tenido en cuenta para el Formulario Nacional.
7. El lote de viales y frascos nacionales analizado, no cumple con la norma especificada por la B. P. para alcalinidad del vidrio.

Tampoco cumplen con la norma de la Farmacopea Alemana. En cuanto a la USP XVI, los viales nacionales se salen de los límites dados en el ataque al agua a 121° para los recipientes destinados a productos parenterales.

## S U M M A R Y

Tests for: a) Powdered glass, USP XVI; b) Alkalinity limit, B. P. 1963, and c) Released alkalinity from glass, German Pharmacopoeia, were carried out on different kinds of colombian manufactured glasses.

Methods others than the former ones were also performed: a) Qualitative test with the "spectral" indicator; b) Quantitative titration of alkalinity against  $H_2SO_4$  0.01 N, in the presence of phenolphthalein; c) Potentiometric determination of pH variation.

The glass samples tested were: Peldar and Owens containers as well as Jena Glas Co. and Kimble Co. ampules.

## R E S U M E

Ils ont été effectués les preuves que prévoit la U. S. P. XVI pour les verres pulvérisés et à l'action de l'eau à 121° C; celle de la B. P. pour la limite d'alcalinité et celle de la Pharmacopée Allemanique pour le contrôle qualitative de l'alcali lâché par le verre.

Quelques autres méthodes de contrôle: Un essai qualitative avec un indicateur spectral; une détermination quantitative de l'alcalinité, titré avec  $H_2SO_4$  0.01 N, en présence de phenolphthaléine, et une détermination potentiométrique de la variation du pH (méthode à conseiller pour sa rapidité et sa simplicité).

Les essais ont été réalisés avec divers types de récipients nationales de Peldar, celles de la maison Owens et avec des ampoules Jena et Kimble.

## B I B L I O G R A F I A

1. *Schwimmer Sprechsaal* 56, 539, (1923), citado en Berl-Lunge D'ans, op. cit. p. 194.
2. TARRANT, C. J. Soc. Cosmet. Chem. XIII, 19 - 28 (1962).
3. USP XVI, pp. 918 - 20.

4. B. P. 1156, 1963.
5. *Codex Francés*. 7ª Ed., 54, 1949.
6. *Farmacopea Alemana*, 6ª Ed., p. LV.
7. CAZZANI, H. *Hipodermoterapia*. 77 - 100. Buenos Aires, Alfa 1949.
8. BARONI, *Giorn. Farm.* 1904, Fase II, citado en Cazzani, op. cit., p. 80.
9. *Schneider y Suss.*, citados en Cazzani, op. cit., p. 80.
10. CERDA R. V., y GAVINO IGLESIAS. *Medicamentos inyectables*, III, Valencia Saber, 1944.
11. BARONI, *Giorn. Farm.* 1912, p. 345, citado en Cazzani, op. cit., p. 80.
12. Krebere. *Rep. Pharm.* 1916, p. 210, citado en Cazzani, op. cit., p. 81.
13. KROEBER. *Boll. Farm.* 1922, p. 43, citado en Cazzani, op. cit., p. 81.
14. F. PRITCHARD. *Pharm. Journ.* 124, p. 539, citado en Cazzani, op. cit., p. 83.
15. BRUERE, *Union Pharm.* 1930, p. 324, citado en Cazzani, op. cit., p. 83.
16. BARONI. *Boll. Farm.* 1925., p. 673, citados en Cazzani, op. cit., p. 84.
17. TIRELLI. *Boll. Farm.* 1926, p. 65, citado en Cazzani, op. cit., p. 84.
18. BARONI, *Giorn. Farm.* 1927, citado en Cazzani, op. cit., p. 85.
19. MYLIUS, citado en Cazzani, op. cit., p. 86.
20. LÉSURE, citado en Cazzani, op. cit., p. 86.
21. RIBAUT y DUFFOUR, citado en Cazzani, op. cit., p. 86.
22. CERBELAUD, citado en Cazzani, op. cit., p. 86.
23. LÉSURE, citado en Cazzani, op. cit., p. 87.
24. BARONI, citado en Cazzani, op. cit., p. 87.
25. BARONI, *Giorn. Farm.* 1928, p. 39, citado en Cazzani, op. cit. p. 88.
26. A. MAURI, citado en Cazzani, op. cit., p. 89.
27. SNYDER y GATHERCOAL. *Journ. Am. Pharm. Assoc.* 1937, p. 331, citado en Cazzani, op. cit., p. 90.
28. A. MAURI, *Giorn. Chim. Ind. Appl.* 1925, p. 452, citado en Cazzani op. cit., p. 90.
29. MAURI, citado en Cazzani, op. cit., p. 91.
30. MAURI. *Stap. Tip. Garzia*. Venecia. 1927, citado en Cazzani, op. cit., p. 91.
31. E. BARONI, citado en Cazzani, op. cit., p. 97.
32. F. H. Boer. *Chem. Centr.* 1925, I, 133. Citado en Cazzani, op. cit., p. 92.
33. M. CINI. *Boll. Farm.* 1935, p. 805, citado en Cazzani, op. cit., p. 93.
34. F. DE CARLI. *Amm. Chim. Appl.* 1932, p. 479, citado en Cazzani, op. cit., p. 93.
35. DEVEZAC y A. ANDRIEU. *Farm. Fr.* 189 - 91 (1962).
36. Rehm. K. *Farm. Nueva*, año XXVIII, 245-48 (1962).
37. TARRANT. C., *J. Soc. Cosmet. Chem.*, año XIII, 37 - 40 (1962).