

615.4(04)

Universidad Autónoma de Guadalajara

Incorporada a la
Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias Químicas



PREPARACION DE
SOLUCIONES ISOTONICAS
OFTALMICAS



Tesis

que presenta

Elvira Hernández Morán

para obtener el Título de

Químico-Farmacéutico-Biólogo

Guadalajara, Jalisco, México - 1953



QUIMICA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A la sagrada memoria de mi Padre:
J. Hilario Hernández
y de mi tío el Sr. Cura:
Salvador Morán Ramírez.**

**A mi querida Madre:
María Morán Vda. de Hernández
con todo mi amor.**

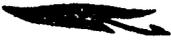
**A todos mis hermanos
con fraternal cariño.**

**A la Srta. of.
María C. Villanueva
mi estimación.**

**Al Sr. Ing.
Luis E. Williams y a la
Srta. Quím. Berenice Vargas A.
con sincero agradecimiento.**

**A todos mis Profesores
y compañeros**

PREPARACION DE SOLUCIONES ISOTONICAS OFTALMICAS

- I.—GENERALIDADES DE SOLUCIONES ISOTONICAS.**
 - II.—FISIOLOGIA DEL OJO.**
 - III.—PREPARACION DE SOLUCIONES ISOTONICAS.**
 - IV.—PRUEBAS DE LABORATORIO.**
 - V.—INFLUENCIA DEL pH.**
 - VI.—CONCLUSIONES.**
 - VII.—BIBLIOGRAFIA.**
- 

"GENERALIDADES DE SOLUCIONES ISOTONICAS

Generalidad de solución.-

La solución en general constituye una operación de gran importancia, sobre todo, refiriéndonos a las soluciones isotónicas aplicables a las membranas delicadas.

Ordinariamente se dá el nombre de solución en química al líquido homogéneo que se forma, cuando desaparece (al parecer) un cuerpo sólido, líquido o gaseoso que se pone en contacto con un líquido llamado disolvente.

Sin embargo el concepto de solución tal como se entiende actualmente, es algo más complicado de lo que puede parecer, teniendo en cuenta la anterior definición. Muchos líquidos por ejemplo, tienen la propiedad de admitir en ellos sustancias sólidas, líquidas y gaseosas sin que por ello se establezca una acción química profunda, directamente apreciable del disolvente sobre la sustancia disuelta. Los líquidos que así se originan homogéneos física y químicamente se designan con el nombre de "solución". Lo que se entiende por homogeneidad en éste caso se comprenderá mejor por las consideraciones que expondré a continuación.

El acto de disolver una sustancia en un líquido es considerado por algunos investigadores, por ejemplo Dassios, como puramente físico, esto es, como una especie de difusión; otros por ejemplo Berthelot y Mendéleyeff lo consideran como un acto químico, después del cual las soluciones aparecen como combinaciones químicas sencillamente o como combinaciones según relaciones variables de cantidad. Ninguna de éstas opiniones por sí sola puede explicar por completo el acto de la disolución. Sin embargo una y otra tiene su justificación en el sentido de que, éste acto no es puramente físico ni tampoco puramente químico. La circunstancia de que una sustancia se comporte de diferente manera respecto de distintos disolventes, eligiendo por decirlo así, uno determinado, apunta al lado químico de la solución.

Una vez la substancia se ha disuelto, sus moléculas pueden obedecer lo mismo que las del disolvente (generalmente el agua) a las leyes físicas que rigen a las del estado de agregación líquida. Según Vant Hopp las moléculas de una substancia disuelta, determinan cierta presión, que es igual a la que ejercerían si se encontrasen en el mismo espacio en estado gaseoso. El estado en que se encuentra un cuerpo en solución diluida es según esto semejante al estado gaseoso, de manera que las leyes que rigen a los gases sirven también para las soluciones si en vez de presión del gas se pone la presión osmótica.

OSMOSIS

Es la función que se verifica entre dos líquidos separados por una membrana que es permeable por lo menos para uno de ellos. Ordinariamente la ósmosis se verifica entre dos líquidos iguales, llevando uno de ellos una substancia en disolución. La membrana es siempre más permeable para el solvente que para el soluto. Se entiende por lo tanto por presión osmótica, la presión que se origina en una pared porosa, sobre todo cuando se emplea como a tal a una membrana semi-permeable, membrana que separa a una sal del disolvente y que es permeable para éste y no para la substancia disuelta.

La presión osmótica desempeña un papel decisivo en gran número de fenómenos que ocurren en los organismos vivos. Las paredes de las células de muchos organismos (por ejemplo células vegetales, glóbulos sanguíneos, bacterias etc.) son muchas veces completamente semi-permeables para numerosas soluciones salinas.

La semi-permeabilidad de éstas paredes celulares es debida a que están formadas por substancias en las cuales se disuelve uno de los componentes de la solución (por ejem. el agua) mientras que el otro componente (por ejem. la sal) se disuelve muy poco o nada y sólo el primero puede atravesar la membrana por difusión. Así se explica por qué las observaciones hechas en el campo de la fisiología fueron origen de las primeras experiencias acerca de la presión osmótica y así se dió el primer impulso para el desarrollo posterior de la teoría de las soluciones diluidas.

Prácticamente las disoluciones más importantes son las líquidas y de mayor interés a nuestro estudio en la solución isotónica.

DEFINICION

Isotónica, que posee una tonalidad igual a otra dada o en

otros términos "disoluciones isotónicas son las que poseen la misma presión osmótica". Este fenómeno de la isotonía puede observarse en las células cuyo protoplasma actúa como una membrana semi-permeable. Cuando afuera, la presión osmótica de la solución es mayor que la de la solución natural dentro del protoplasma, se obliga a salir el agua de él y éste se encoge. Si la presión exterior es menor que la interior, el protoplasma se hincha y cuando las presiones son iguales, no hay efecto en el protoplasma.

Según el estudio que se hizo sobre los fenómenos relacionados con la presión osmótica, las soluciones equimoleculares muy diluidas pueden considerarse isotónicas y en ellas se cumple la Ley de Avogadro que dice: a igualdad de presión y temperatura existe el mismo número de moléculas en un volumen dado. Además la presión debida a cada molécula de disolvente es la misma que la producida por cada molécula azucarosa. Las variaciones se explican por la disociación o asociación de las moléculas.

Las disoluciones equimoleculares además de poder ser isotónicas, presentan el mismo descenso relativo en la presión de vapor y en el punto de fusión así como la misma elevación en el punto de ebullición, siendo éste el fundamento de los métodos de determinación de pesos moleculares conocidos con el nombre de: tonometría, crioscopia y ebulloscopia.

FISIOLOGIA DEL OJO.

Esencialmente el aparato de la visión está constituido por los ojos, cada uno de los cuales es una verdadera cámara oscura.

La formación de las imágenes en él, no difiere esencialmente de la formación de las imágenes en una cámara fotográfica. Los rayos penetran por la pupila y después de sufrir varias refracciones al atravesar los distintos medios que encuentran a su paso: córnea, humor acuoso, cristalino y humor vítreo, convergen hacia la retina donde forman su foco.

Igual que en una cámara existe en el ojo un diafragma que permite graduar la entrada de la luz: el iris. Es un diafragma musculo-membranoso, cuyo orificio, la pupila, puede dilatarse o achicarse según las circunstancias. Cuando la pupila está dilatada hay midriasis y cuando está contraída, hay miosis. Si la midriasis es intensa el iris queda reducido a un ribete y si la miosis es intensa por el contrario la pupila puede reducirse a un punto. En el ojo normal ésta variación del diámetro pupilar es de 8 m.m. a 1 m.m. Estos cambios de la pupila se deben a las contracciones de las fibras musculares lisas radiadas y circulares.

Con la inervación de la musculatura del iris se relacionan los efectos de las drogas, algunas de las cuales son de gran importancia fisiológica y médica. La atropina paralizante del parasimpático produce una midriasis manifiesta. Utilizáse en oftalmología 2 de sus efectos: parálisis de la acomodación, para anular la influencia cuando se estudian las condiciones en que se cumple la refracción en el ojo y la dilatación pupilar para observar con más comodidad el interior de él mismo. La escolopamina, la hioscina, la homatropina y otros derivados de la atropina obran en igual forma.

La adrenalina simpaticomimética produce dilatación pupilar efecto aumentado por la secreción previa de simpático. La eserina y la pilocarpina sustancias parasimpaticomiméticas producen miosis por su efecto sobre la musculatura ciliar.

MEDIOS DE REFRACCION

El cristalino carece de vascularización: está constituido por fibras que forman capas concéntricas y dispuestas en un ordenamiento radial. Durante la vida crece, aumentando al parecer el número de sus fibras.

Circunstancias diversas llevan a la precipitación de sales calcáreas en el cristalino, con la consiguiente opacificación del mismo. Se debe esto a la alcalinidad de las sustancias del cristalino por la disminución de producción de CO₂, ocasionada por los procesos que disminuyen la intensidad de las oxidaciones.

La retina membrana delgada pero compleja, tapiza la cara interna del globo ocular sobre la que se forman las imágenes de los objetos situados dentro del campo visual, constituye embriológicamente, anatómicamente y funcionalmente una porción del sistema nervioso.

La retina reviste el interior del ojo inmediatamente por dentro de la coroides, membrana muy vascularizada. Su superficie interna está en contacto con la membrana hialoidea del cuerpo vítreo.

EL HUMOR ACUOSO, es un líquido transparente que llena principalmente las cámaras anterior y posterior del ojo y al que se debe sobre todo la tensión intraocular. Se compone en su mayor parte de agua a la que se añaden algunas sales (ClNa), una sustancia reductora y vestigios de albúmina y globulina. Tiene igual presión osmótica que la sangre.

Del equilibrio entre la formación y reabsorción del humor acuoso depende la tensión intraocular tan importante para que se cumplan las funciones del ojo. De ella depende el grado de tensión del hazamiento suspensor del cristalino y por ende el poder dióptrico de éste último. Una tensión intraocular disminuida provoca un permanente exceso de convergencia de los rayos, pues el mecanismo de acomodación queda anulado. El exceso de presión por su parte interfiere con la nutrición del ojo y perturba también la acomodación, pues los músculos ciliares se vuelven impotentes para vencerlo. La presión intraocular normal varía entre 25 y 30 mm de Mercurio. Depende en cierto modo pero no muy estrechamente de la presión sanguínea arterial.

EL CUERPO VITREO, forma la cámara posterior del ojo y está situado entre el cristalino y la retina, ocupando los dos tercios posteriores del globo ocular. Está formado por el líquido homogéneo llamado humor vítreo, el cual se llama así porque tiene consistencia análoga a la del vidrio fundido. Es algo parecido a la de la clara de huevo, dicho humor vítreo se halla envuelto por la membrana hialoidea.

LAGRIMAS

Constituyen una solución acuosa de Cloruro de sodio y bicarbonato con pequeñas cantidades de mucus y albúminas, segregadas por las glándulas lagrimales y destinadas a mantener húmedas la córnea y la conjuntiva y arrastrar mecánicamente pequeños cuerpos extraños (bacterias).

La producción y eliminación de las lágrimas es constante y se mantiene habitualmente en equilibrio evitando su derrame por la abertura palpebral. La eliminación lagrimal se produce por evaporación o por drenaje hacia las cavidades nasales, efectuado por el conducto lagrimal. La producción aumenta por acción de irritantes conjuntivales u oculares físicos, químicos o mecánicos o por efecto de las emociones (llanto).

Proporciono los siguientes datos que observé en el Laboratorio en 1950 c. c. de secreción lagrimal:

Reacción alcalina, pH de 7.4	
Densidad	1.004
Cantidad de sales	13.200 gramos
Materias sólidas	180 "
Substancias albuminoideas	5.0 "
Materias nitrogenadas	1.611 "
Materias no nitrogenadas	0.317 "
Cuerpos grasos	INDICIOS
Cantidad de Agua	982.0 c. c.

PREPARACION DE SOLUCIONES ISOTONICAS

"Método simplificado para preparar soluciones isotónicas amortiguadas".

La introducción de los disolventes isotónicos amortiguados frecuentemente conocidos como "soluciones diluyentes" junto con una técnica rápida para efectuar los cálculos necesarios ha simplificado considerablemente la preparación de medicamentos oftálmicos y otros más.

Casi todos los médicos y farmacéuticos conocen las ventajas de preparar soluciones isotónicas e hidrónicas destinadas a aplicarlas a las membranas delicadas. Si el amortiguamiento se efectúa como es debido no solo se reducirá considerablemente la irritación causada por tales soluciones, sino que, será posible aumentar su grado de estabilidad. Los trabajos experimentales recientes han demostrado que una solución de Cloruro de Sodio al 0.9 x 1000, será aproximadamente isotónica con la sangre, el fluido lagrimal y el nasal.

El objeto principal de éste trabajo es ilustrar un nuevo método que ha sido propuesto para la preparación de soluciones isotónicas amortiguadoras con un mínimo esfuerzo de parte del farmacéutico de los cálculos requeridos.

Los cálculos necesarios para éste método son muy parecidos a los que se emplean para la preparación de soluciones proporcionales sin ser más complejas.

Los métodos previos para preparar soluciones isotónicas han dependido de los cálculos de la cantidad de Cloruro de Sodio, que produzca una tonicidad equivalente a la concentración de una onza prescrita por el médico. El Cloruro de sodio u otra sustancia se agrega en cantidad suficiente para volver la solución isotónica con el fluido fisiológico.

El método actual se basa en una tabla (table 1) que revela la

cantidad de solución isotónica que es posible preparar de una cantidad de la droga requerida para producir una onza fluida de solución al 1%, es decir 0.3 gramos. La droga se disuelve en esa cantidad de agua destilada. Luego se agrega suficiente cantidad de disolvente isotónico para completar la cantidad de líquido prescrito. En vista de que la droga se ha disuelto en una cantidad de agua que produce la isotonicidad y debido a que la solución diluyente agregada es isotónica la solución resultante es necesariamente isotónica.

TABLA No 1

Muestra el volumen de solución isotónica que es posible preparar con 0.3 gramos de varias drogas.

0.3 gm. de:	Vol. x cc	0.3 gm. de:	Vol. x cc.
Alumbre (K)	6.3	Clorobutanol	6.0
Alipina clorhidrato	6.0	Cocaína clorhidrato	6.3
Amfetamina sulfato	6.7	Sulfato cúprico	5.0
Amilcaína clorhidrato	6.7	Dextrosa	5.3
Antipirina	5.7	Diótano clorhidrato	4.3
Apotesina clorhidrato	6.3	Emetina clorhidrato	4.7
Atropina sulfato	4.7	Efedrina clorhidrato	9.3
Alcohol benílico	10.0	Efedrina sulfato	6.3
Acido bórico	18.3	Erisofrina clorhidrato	8.7
Butacaína sulfato	3.3	Etilhidrocupreína clorh.	5.0
Cafeína	4.3	Etilmorfina clorhidrato	5.3
Ca cloruro (anhidro)	24.3	Eucatropina clorhidrato	6.0
Ca aluconato	4.7	Fluoresceína sodio	6.3
Calcio lactato	7.0	Glicerina	11.7
Alcanfor	7.0	Homatropina bromhidrato	6.3
Hioscina bromhidrato	4.3	K fosfato monobásico	13.3
Hioscina clorhidrato	5.0	Procaina clorhidrato	8.0
Yodofaleína sodio	4.0	Propadrina	10.0
Lactosa	3.7	Quinina clorhidrato	5.3
Larocaína clorhidrato	6.0	Quinina y urea clorh.	8.7
Magnesio cloruro 6H ₂ O	14.0	Plata nitrato	13.0
Magnesio sulfato anhidro	6.7	Sodio benzoato	15.0
Mentol	7.0	Sodio bicarbonato	23.0
Mercúrico cloruro	4.0	Sodio bitostato	15.0
Mercúrico cianuro (no H ₂ O)	4.7	Sodio borato	14.3
Mercúrica succimida	4.7	Sodio cacodilato	10.0
Metinamina	8.0	Sodio citrato	10.7
Meticalina clorhidrato	6.7	Sodio hipofosfito	18.0
Proteína de Ag débil	6.3	Sodio yoduro	12.0

0.3 gm. de:	Vol. x cc.
Morfina clorhidrato	5.0
Morfina sulfato	4.0
Neosmelina clorhidrato	9.3
Nupercaina clorhidrato	5.0
Fenacaina clorhidrato	5.3
Fenobarbital sódico	9.0
Fenol	11.7
Fisostamina salicilato	6.3
Fisostamina sulfato	4.0
Pilocarpina clorhidrato	7.3
pilocarpina nitrato	7.0
Potasio cloruro	28.0
Potasio yoduro	12.7
Potasio nitrato	20.0
Sulfatazol sódico	6.3
Sodio bromuro	11.3
Tánico ácido	1.0
Tetracaina clorhidrato	6.3
Tutocaina clorhidrato	6.7

0.3 gm. de:	Vol. x cc.
Sodio lactato	17.3
Sodio nitrato no H ₂ O	20.7
Sodio fosfato no H ₂ O	17.0
Sodio fosfato 2H ₂ O	13.7
Sodio fosfato 7H ₂ O	9.0
Sodio salicilato	13.3
Sodio sulfato	9.3
Sodio sulfito	19.3
Sodio tiosulfato	10.3
Proteína de ag fuerte	1.3
Sucrosa	3.3
Sulfadiazina sódica	7.0
Sulfanilamida	6.7
Sulfapiridina sódica	6.7
Sintropano	4.7
Zinc cloruro	20.0
Zinc fenolsulfonato	5.0
Zinc sulfato	5.0

"PREPARACION DE SOLUCIONES ISOTONICAS DE ALGUNAS SALES MINERALES"

Nombre	Cant	Vol d H ₂ O	Solubilidad	Temp.	pH	Con sol Amort.
Na benzoat	0.2	15.0	Muy soluble	18°	6.5	pH final 7.0
Na borato	0.3	14.3	Muy soluble	40°	8.2	pH final 7.4
Na bicarb	0.3	23.0	soluble	17°	8.5	pH final 7.5
Na bromuro	0.3	5.0	Muy soluble	17°	8.0	pH final 8.0
Na citrato	0.3	10.7	soluble	18.5°	6.5	pH final 7.5
Na fosfato	0.3	17.0	soluble	17.5°	8.5	pH final 7.6
Na nitrato	0.3	20.0	soluble	17.5°	6.0	pH final 7.5
Na salicilato	0.3	13.3	Muy soluble	17.5°	6.0	pH final 7.5
Na sulfato	0.3	9.3	soluble	17.8°	6.0	pH final 7.5
Na yoduro	0.3	12.7	Muy soluble	17.0°	8.0	pH final 8.0
Na sulfito	0.3	19.3	soluble	22°	8.0	pH final 7.5
Na tiosulfat	0.3	10.3	soluble	19.0°	6.0	pH final 7.5
K cloruro	0.3	28.0	Poco soluble	21.0°	8.5	pH final 8.0
" nitrato	0.3	20.0	Muy soluble	21.0°	5.5	pH final 7.0
" yoduro	0.3	12.7	Muy soluble	18.5°	6.0	pH final 7.8
Mg sulfato	0.3	6.7	Muy soluble	21.0°	5.5	pH final 7.0
Fenol	0.3	11.7	Muy soluble	17.0°	6.5	pH final 8.0
Alcanfor	0.2	20.0	insoluble	70.0°	6.5	pH final 7.4
Mentol	0.3	7.0	soluble	40°	6.0	pH final 6.0

PREPARACION DE SOLUCIONES ISOTONICAS DE LAS PRINCIPALES SALES Y DROGAS USADAS EN OFTALMOLOGIA.

Nombre	Cant.	Vol. H2O	Solubilidad	Temp.	pH	Con sol	Amort.
Ac. bórico	0.3	18.3	soluble	22.0°	5.5	pH final	7.4
Ac. tánico	0.3	5.0	Muy soluble	21°	5.5	pH final	7.4
Cu sulfato	0.3	5.0	Muy soluble	21°	5.5	pH final	5.5
Ag nitrato	0.3	13.0	Muy soluble	21°	5.0	pH final	7.4
Gl mercurio	0.3	4.0	Muy soluble	80°	5.8	pH final	7.2
Hg cianuro	0.3	4.7	soluble	90°	5.5	pH final	6.5
Zn sulfato	0.3	5.0	Muy soluble	21°	5.5	pH final	6.5
Zn cloruro	0.3	20.0	Muy soluble	19°	5.5	pH final	7.0
Zn fenolsul.	0.3	5.0	soluble	21°	5.5	pH final	6.5
Protargol	0.3	1.3	soluble	21°	5.5	pH final	6.0
Antipirina	0.3	5.7	Muy soluble	21°	6.5	pH final	7.5
Sulfataz.	0.3	6.3	Muy soluble	17.5°	8.0	pH final	7.0
Amilcalna	0.3	6.7	soluble	21°	5.5	pH final	5.5
Efedri. clor.	0.3	9.3	Muy soluble	23°	5.8	pH final	7.3
Efedri. sulfato	0.3	6.3	Muy soluble	23°	5.8	pH final	7.4
Atropina sul.	0.3	4.6	Muy soluble	19°	6.5	pH final	7.4
Fis. salicil.	0.3	6.0	soluble	80°	5.8	pH final	7.4
Fenobarbital	0.3	9.0	Muy soluble	17.5°	8.5	pH final	7.6
Hioscina Bro.	0.3	5.0	soluble	70°	6.0	pH final	7.4
Homatropina	0.3	6.3	soluble	18°	6.5	pH final	7.4
Meticaina	0.3	6.7	soluble	23°	5.5	pH final	7.2
Procaína	0.3	8.0	Muy soluble	21°	5.5	pH final	7.2
Pilocar. clor.	0.3	7.3	Muy soluble	21°	5.5	pH final	7.5
Pilocar. nit.	0.3	7.0	Muy soluble	21°	5.5	pH final	7.5
Larocaina	0.3	6.0	Muy soluble	21°	5.5	pH final	7.0

El procedimiento para preparar soluciones isotónicas mediante éste método puede resumirse en las siguientes 3 etapas:

I).--Determínese la cantidad de solución isotónica que puede prepararse de la cantidad de droga prescrita, empleando la tabla I.

II).--Disuélvase la droga en la cantidad calculada de agua destilada para obtener la cantidad de solución isotónica determinada en la etapa I.

III).--Agréquese suficiente cantidad de solución diluyente isotónica para completar la cantidad de solución requerida.

Con éste objeto preparé varias soluciones amortiguadoras.

La tabla II presenta tales soluciones diluyentes isotónicas que se han elegido como las mejores para uso general. Las fórmulas

presentadas representan un término medio entre las condiciones óptimas para la estabilidad y una irritación mínima causada por las drogas mencionadas. Cuando éstas se usan como soluciones diluyentes en la etapa III del procedimiento prescrito para preparar soluciones isotónicas, el resultado será soluciones que son isotónicas y amortiguadas. Las recomendaciones hechas en la tabla pueden seguirse, eligiendo, la solución diluyente que vaya a usarse.

TABLA II

SOLUCIONES DILUYENTES ISOTONICAS AMORTIGUADAS

Solución diluyente No. I pH de 5.3

Acido bórico 22.02 gramos.
 Agua destilada suficiente a 1000.00 c.c.

Esta solución es empleada en las sales de:

Epinefrina	Meticaina
Fenacaina	Fisostigmina
Cocaína	Nupercaina
Pentacaina	Sintropano y
Dionina	Optoquina
Procaina	Zinc

SOLUCION DILUYENTE No. II pH de 6.8

Fosfato acido sódico 1.90 gramos
 Fosfato disódico 4.73 gramos
 Cloruro de sodio 4.11 gramos
 Agua destilada suficiente para comp. 100.00 c. c.

Esta solución es empleada en las sales de:

Atropina	Eucatropina
Efedrina	Pilocarpina y Penicilina

SOLUCION DILUYENTE No. III pH de 7.4

Fosfato K monobásico 1.90 gramos
 Fosfato disódico 8.10 gramos
 Cloruro de sodio 4.11 gramos
 Agua dest. suf. para completar 1000.00 c.c.

Puede emplearse como colirio neutro o como disolvente de drogas que sean estables en una solución neutra.

SOLUCION DILUYENTE No. IV pH de 8.6

Acido bórico	1.12 gramos
Bórax (10H ₂ O)	2.10 gramos
Cloruro de sodio	0.54 gramos
Agua dest. suf. para completar 1000.00 c. c.	

Se emplea para las sales de drogas sulfonamídicas.

Cuando se quiera una simple isotonicidad se usaron las siguientes soluciones:

Solución de Cloruro de sodio al 0.9 x 1000 de pH 7.4.

Solución de Nitrato de sodio al 1.5% de pH 6.5 y

Solución de Sulfito de sodio al 1% de pH 7.5.

N. B.—Las sales empleadas para la preparación de soluciones diluyentes deberán ser químicamente puras, pues de otro modo modificará notoriamente el pH.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Cuando ciertas sales son disueltas en agua no solamente ocurre la ionización, sino que, hay una tendencia a reaccionar con el agua, así tenemos $BA + HOH \rightleftharpoons HA + BOH$.

Primero

Con sales de ácidos fuertes y Bases fuertes tal como el Cloruro de Sodio ésta tendencia es cero y tales sales no afectan el pH del agua.

SEGUNDO

Con sales de ácidos fuertes y bases débiles el ácido fuerte resulta dominar a la base débil y la solución es ácida. Este efecto se observó en las siguientes sales:

1) —SALES DE PLATA.—

El NO_3Ag es la sal más importante de Ag. Muy soluble en el agua teniendo reacción ácida por la presencia del HNO_3 , así tenemos:

$NO_3Ag + HOH \rightleftharpoons HNO_3 + AgO$. Su solución ennegrece con la presencia de pequeñas cantidades de materia orgánica, reduciéndose parcialmente a plata metálica.

Primera muestra:

La solución con un pH ácido de 5.5, se amortiguó con solución No. II y III precipitando abundantemente. Se desechó ésta muestra.

Segunda muestra:

Con solución de ácido bórico se obtiene un pH de 5.5 inalterable. Adquiriendo con solución de $ClNa$ al 0.9×1000 un pH de 6.0. Después de algunas horas precipitó muy poco.

Tercera muestra:

Se hizo la solución más ácida para evitar que los iones de Ag precipitaran, después se diluyó con solución de Bórax ligeramente alcalinas hasta alcanzar un pH de 7.4. Después de 8 días dejó muy poco precipitado, se filtró, conservando su pH de 7.4.

Proteína de plata débil (protargol).

Primera muestra:

Solución parda con un pH de 5.5. Se amortiguó con solución No I, dando un pH de 5.5, inalterable.

Segunda muestra:

Con soluciones de Bórax, NO_3Na , (débilmente alcalinas) No II precipita la plata en forma compleja. No se admitió ninguna de éstas muestras.

SALES DE ZINC.

El SO_4Zn es la sal más común de Zinc. Es muy soluble en agua dando su solución reacción ácida por la presencia del H_2SO_4 . su reacción es: $\text{SO}_4\text{Zn} + \text{HOH} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{ZnO}$.

Primera muestra:

La solución con un pH de 5.5 amortiguó primero con solución No I, para mayor estabilidad de los iones de Zinc, luego se añadió ClNa al 0.9×1000 dando un pH de 6.5. Se filtró y conserva su pH.

Segunda muestra:

Su solución acuosa con solución de sulfito de Na, precipita lo mismo con solución de bórax. Con solución de salicilato (cuya solución puede comportarse como la solución de bórax) de sodio no precipita dando un pH de 6.0.

Tercera muestra:

Con solución de Ac. bórico y después con ClNa y Bórax ligeramente alcalinas se obtiene una solución con un pH de 6.0. Después de 3 días dejó un poco de precipitado conservando su pH de 6.0.

CLORURO DE ZINC.—Primera muestra:

Sal muy deliquescente y muy soluble en el agua. Su solución acuosa es ácida por la presencia del HCl , se amortiguó con ClNa al 0.9×1000 dando un pH de 6.5. Al tercer día precipitó muy poco.

Segunda muestra:

Con solución de sulfito de Na, dió un pH de 6.0. Después de 8 días se observó poco precipitado. Se filtró y su pH no cambió.

Tercera muestra:

Con solución de bórax ligeramente alcalina enturbió y finalmente se hizo isotónica con solución de antipirina de pH 7.3 dando un pH final de 7.0, inalterable.

FENOLSULFONATO DE ZINC. Primera muestra:

Compuesto muy soluble en el agua, con reacción ácida por la presencia del ácido fenolsulfónico. Se amortiguó con solución

de sulfito de Na dando un pH de 6.0. Poco después precipitó; se filtró no habiendo sido afectado el pH.

Segunda muestra :

Con solución isotónica de CINa dió un pH de 7.0. Al tercer día se observó poco precipitado, se filtró y bajó el pH a 6.0 estable.

Tercera muestra

Con solución No. 1 dió un pH de 5.8. estable. No observándose ningún cambio en su solución ni en el pH.

SULFATO CUPRICO —Primera muestra.

Sal muy soluble en el agua con reacción ácida por la formación del H_2SO_4 en su solución acuosa. Tiene color azul-verdoso con sabor metálico. Se amortiguó con CINa precipitado poco después con un pH de 6.0. Se desechó ésta muestra.

Segunda muestra.

Con solución de hiposulfito y sulfito de Na débilmente alcalinas cambió de color adquiriendo un pH de 6.0.

Tercera muestra.

Con solución No 1 no se altera su pH de 5.5. No se observó precipitado en su solución exenta de toda clase de bacterias. Su pH es muy estable.

SALES DE MERCURIO

Primera muestra

EL CIANURO MERCURICO se ioniza muy ligeramente, formándose óxido mercurico y ácido cianhídrico, por lo tanto su solución es ácida. Es insoluble en el agua fría y soluble a una temperatura de 90°. Se amortiguó primeramente con solución No 1 para dar mayor resistencia a los iones de Hg, después se le añadió solución de sulfito ligeramente alcalina, dando un pH final de 6.5.

Segunda muestra

Con solución no II, precipita abundantemente con un pH 6.0.

Tercera muestra

Con solución de bórax dió un pH de 7.4 cambiando al tercer día a un pH de 6.0 por no poderse obtener un perfecto amortiguamiento.

CLORURO MERCURICO Primera muestra:

Sal muy poco soluble en el agua fría, muy soluble a temperatura de 80°. Muy venenosa, su solución acuosa es ácida por la presencia del HCl. Se amortiguó con solución de CINa dando un pH de 7.2 inalterable.

Segunda muestra:

Con solución de NO_3Na dió un pH de 6.0. precipitando al tercer día. Se filtró no alterándose el pH.

Tercera muestra:

Con solución de boricina dió un pH 7.4. Al cuarto día bajó a 6.0 dejando un poco de precipitado.

SALES DE EFEDRINA. -SULFATO DE EFEDRINA.-Prim. muestra:

Soluble en el agua, cuya reacción ácida se debe a la formación del H_2SO_4 . Con solución no II se obtuvo un pH de 7.4 inalterable.

Segunda muestra:

Con solución de salicilato de Na ligeramente alcalina dió un pH de 6.5 alterable.

Tercera muestra:

Con solución de CINa al 0.9 x 1000 dió un pH de 7.3.

CLORHIDRATO DE EFEDRINA. —Primera muestra:

Solución ácida por la formación del HCl M^+ , soluble en el agua, obteniendo un perfecto amortiguamiento con solución No. II. Dió un pH de 7.6 inalterable

Segunda muestra:

Con solución de CINa al 0.9 x 1000 dió un pH de 7.3 estable.

Tercera muestra:

Con solución No. I dió un pH de 6.0. también estable.

SULFATO DE ATROPINA. —Primera muestra:—

Solución ácida por la presencia del H_2SO_4 en su molécula. Se amortiguó con solución No. II dando un pH de 7.0 estable.

Segunda muestra:

Con solución No. I dió un pH de 6.0 estable.

Tercera muestra:

Con solución No. I y No. II nos produjo un pH de 7.4 estable.

ANTIPIRINA.—Primera muestra.—

Solución menos ácida que las anteriores con un pH de 6.5. Se amortiguó con solución No. IV dando un pH de 8.5.

Segunda muestra:

Con solución de éorax dió un pH de 7.5. conservándolo por tiempo indefinido.

Tercera muestra:

Con solución No. II dió un pH de 6.8 estable. N.B. en ninguna de las muestras se observó precipitación.

ACIDO BORICO (Primera muestra)

El ácido bórico es más débil que el ácido carbónico y sulfú-

drico, se ioniza como un ácido monobásico. Se amortiguó con solución No. II dando un pH de 7.4 estable.

Segunda muestra:

Con solución isotónica de bórax dió un pH de 7.4 estable.

Tercera muestra:

Con Solución de sulfito dió un pH de 7.4.

ACIDO TANICO.—(Primera muestra).

El ácido tánico tiene propiedades reductoras y se descarboxila fácilmente. Su solución tiene un color amarillento. Se amortiguó con solución No. I dando un pH de 5.6. Después de tres días adquirió un color más oscuro.

Segunda muestra:

Con solución No. II dió un pH de 7.5 cambiando a los 8 días, a un pH de 6.5. Adquirió un color más fuerte.

Tercera muestra:

Con solución de ClNa al 0.9 x 1000 dió un pH de 7.4. Se añadió 0.5% no cambiando su pH ni el color.

BROMHIDRATO DE HIOSCINA.—Primera muestra.

Su solución ácida por la presencia del HBr. Es insoluble en el agua fría, soluble a temperatura de 70°. Se amortiguó con solución de ClNa y sulfito dando un pH de 7.4 muy estable.

Segunda muestra:

Con solución de boricina dió un pH de 7.5 estable.

Tercera muestra:

Con solución No. II dió un pH de 6.5 estable.

BROMHIDRATO DE HOMATROPINA.—Primera muestra.

Solución poco ácida por la presencia del HBr. Se amortiguó con solución No. II dando un pH de 7.4. Bajó 8 días después a 7.0.

Segunda muestra:

Con solución No. I dió un pH de 7.4. inalterable.

Tercera muestra:

Con solución IV dió también un pH de 7.5 sin alterarse.

SALICILATO DE FISOSTIGMINA.—Primera muestra.

Alcaloide insoluble en el agua fría, soluble a una temperatura de 90° con reacción ácida. Se amortiguó con solución No. II dando un pH de 7.4. De un color rosa pálido pasó al tercer día a rojo intenso, sin alterarse el pH.

Segunda muestra:

Con solución de bórax débilmente alcalina dió un pH de 7.4.

Tercera muestra:

Con solución de NO_3Na dió un pH de 6.5. inalterable. Su color se hizo un poco más intensa.

CLORHIDRATO DE AMILOCAINA. — Primera muestra.

Polvo blanco muy soluble en el agua fría. Amortiguada con solución No. I dió un pH de 5.8 depositando un poco de precipitado sin alteración en el pH.

Segunda muestra:

Con solución de bórax ligeramente alcalina, precipitada dando un pH de 7.0, no estable.

LAROCAINA CLORHIDRATO. — Primera muestra

Solución ácida por la presencia del ácido p-amino benzoico. Se amortiguó con solución No. I no alterando su pH de 5.5.

Segunda muestra:

Con solución de ClNa al 0.9×1000 dió un pH de 7.0 estable.

METICAINA CLORHIDRATO. — Primera muestra

Solución ácida, que con solución No. I no cambió el pH de 6.0.

Segunda muestra:

Con solución de ClNa al 0.9×1000 dió un pH de 7.2. Se le añadió ClNa al 0.5% para mayor estabilidad en el pH.

CLORHIDRATO DE PROCAINA. — Primera muestra

Solución ácida por la presencia del ácido p-amino benzoico. Se amortiguó con solución No. II dando un pH de 7.2 inalterable.

Segunda muestra:

Con solución No. IV dió un pH de 7.7, bajando a los tres días a 7.3 siendo ya estable la solución.

Tercera muestra:

Con solución No. I dió un pH de 6.0, no dejando precipitado ni variando el pH.

CLORHIDRATO DE PILOCARPINA. — Primera muestra.

Solución ácida por la presencia del HCl . Se amortiguó con solución No. II dando un pH de 7.0. Después de 8 días bajó su pH a 6.5.

Segunda muestra:

Con solución de ClNa al 0.9×1000 dió un pH de 7.0.

Tercera muestra:

Con solución No. II añadiendo 0.2% de ClNa dió un pH de 7.5.

NITRATO DE PILOCARPINA.—Primera muestra.

Sal muy soluble dando reacción ácida por la presencia del HNO_3 . Se amortiguó con solución No. II dando un pH de 7.0 estable.

Segunda muestra:

Con solución de sulfato de Na dió un pH de 7.0

Tercera muestra:

Con solución No. II y ClNa al 0.9 x 1000 dió un pH de 7.5.

TERCERO.

Con sales de ácidos débiles y bases fuertes, la base fuerte resulta dominar al ácido débil y la solución es alcalina. Así se observó en la mayoría de las sales de sodio:

SULFATIAZOL SODICO.—Primera muestra.

Sal muy poco soluble en el agua con reacción alcalina por la formación del OHNa . Se amortiguó con solución No. IV precipitando al tercer día, se filtró y tomó un pH de 8.0. Después adquirió un color amarillento por la impureza del producto. No variando el pH

Segunda muestra:

Con solución de ClNa al 0.9 x 1000 y ácido bórico dió un pH 7.6 muy estable.

"INFLUENCIA DEL pH"

"SIGNIFICACION DEL pH"

La intensidad del calor es expresada por el grado en la escala del termómetro y la densidad como el grado en la escala Bouné. Análogamente el pH es usado para determinar la intensidad de acidez y alcalinidad.

Los números del 0 al 14 son usados para expresar el valor del pH. El valor de pH 7.0 equidistante entre 0 y 14 es el punto neutro. Los números del 7.0 abajo denotan acidez y ésta va aumentando según los números van decreciendo. Por otra parte los números comprendidos entre 7.0 y 14.0 son usados para denotar la alcalinidad y ésta aumenta conforme los números ascienden. Cada uno de éstos números representan absolutamente el grado preciso de acidez y alcalinidad por lo tanto cualquier manifestación como pH 5.6 o un pH 9.4, tienen una significación bien definida, la cual no puede ser expresada por los términos "ligeramente ácida o alcalina".

La teoría de ionización sostiene que ciertos compuestos químicos son separados por disociación en soluciones acuosas, produciendo eléctricamente partículas cargadas conocidas como iones. Estos iones son responsables de muchas propiedades de las soluciones acuosas. Cuando un ácido es disociado produce iones hidrógenos positivos y negativos: $H^+ A^-$ $H^+ + A^-$, y la naturaleza del ácido es determinada por el grado al cual tal disociación ocurre. Estrictamente hablando el ión de hidrógeno libre probablemente no exista en solución acuosa como tal, pero probablemente sea combinado con el H_2O para formar H_3O^+ .

La relación fundamental de ácidos y bases en soluciones acuosas es la de los iones hidrógenos e iones oxhidrilos, los cuales producen agua, por consiguiente: $H^+ + OH^- \rightarrow HOH (H_2O)$

Usando los símbolos para la concentración de iones hidrógenos (H^+) iones oxhidrilos (OH^-), el de la indisociación del agua (H_2O) y de acuerdo en química con la ley de la acción de las ma-

sea, el producto de (H^+) y (OH^-) dividido por (H_2O) es constante es decir: $\frac{(H^+)(OH^-)}{H_2O} = K$ Puesto que (H_2O) es mayor com-

parado con (H^+) y (OH^-) , H_2O podrá ser considerada como una constante y $(H^+)(OH^-) = Kw$, el producto de ionización del agua a cualquier temperatura determinada es una constante. Esta constante no ha sido determinada por una variedad de métodos, siendo aproximadamente igual a $1 \cdot 100,000,000,000,000$, o $1/10^{-14}$ a 25° . El uso de exponente tal como 10^{-14} nos permite manejar fácilmente grandes o pequeños números. Esto se puede comprender fácilmente recordando que $10 \times 10 \times 10$ es igual a 10^3 y $1/10 \times 1/10 \times 1/10$ es igual a $1/10^3$. Y usando exponente negativo o término simple fraccional suele ser expresado como sigue: $1/10^3$ igual a 10^{-3} .

Expresando la concentración del ión hidrógeno como $1/10,000,000$ o también como 10^{-7} es extremadamente inconveniente. Por esto y otras razones, Sorensen introduce el método de expresar tales valores en términos de logaritmo negativo a la base de 10. De este modo el pH es el logaritmo negativo de la concentración de ión hidrógeno, así tenemos $pH = \log (H^+) = \log 1/(H^+)$ y $(H^+) = 10^{-pH}$. Por consiguiente si en una solución neutra la $(H^+) = 10^{-7}$, el pH será 7.0. Análogamente el pOH es el logaritmo negativo de la concentración de ión hidróxido.

El uso del pH (logaritmo negativo) algunas veces causa confusión por lo tanto deberá ser siempre recordado que una disminución en el número aumenta en la acidez activa y un aumento en él denota un descenso en la acidez activa (aumento en la alcalinidad activa).

"DETERMINACION DEL pH POR MEDIO DE INDICADORES"

Los indicadores empleados en acimetría y alcalimetría son ácidos débiles o bases débiles que cambian de color cuando ganan o pierden electrones. En presencia de ácidos fuertes los indicadores que son ácidos existen principalmente en forma de moléculas eléctricamente neutras y tienen color característico de éstas moléculas pero en presencia de alcali se convierten casi completamente en iones indicadores cargados negativamente con distinta coloración interna de los átomos de se manifiestan por el cambio de color:

H In	<u>acción del alcali</u>	H In	In
	acción del ácido	Se combinan con el OH del alcali	iones del indicador

El indicador universal que utilicé para la determinación I del pH en las soluciones comprendió una escala de 6.5 a 8.0.

PROCEDIMIENTO:

Se introduce en la solución a ensayar una tira de papel que lleva el "indicador universal", mezcla de indicadores que toman colores diferentes fácilmente distinguibles en la escala del pH. Por el color que toma el papel de ensayo se deduce el pH de la solución.

Necesitando un resultado más preciso y exacto se procedió a la determinación del pH por medio del Método Colorimétrico.

Se acostumbra determinar el pH de una solución valiéndose de diversos indicadores, eligiendo por supuesto el indicador apropiado a dicha solución que se ensaya, comparando después el color que aparece en ella con los que el indicador da en solución de pH conocido.

Un indicador satisfactorio para trabajos prácticos de pH deberá tener ciertas cualidades definitivas.

PRIMERO:

Deberán dar un cambio definido de color sobre una distancia relativamente corta.

SEGUNDO:

No deberán ser indebidamente afectados por sustancias que no sean ni iones H u OH.

TERCERO

Deberán dar inmediatamente colores que sean estables en un razonable intervalo de tiempo; así no habrá errores debidos a cambios que tengan lugar durante la determinación; ésta solución deberá ser un reactivo estable.

Un indicador que varía rápidamente, presenta cambios de color debido a la presencia de sales, de materias coloidales etc. alcanzando su color estable muy lentamente o es inestable como reactivo.

Los requisitos esenciales en la aplicación del Método Colorimétrico para la determinación del pH son:

I.—Una solución preparada exacta, de indicador.

II.—Una escala de colores standards preparados desde cantidades medidas de soluciones amortiguadoras, teniendo un pH ajustado exactamente y conteniendo cantidades exactas de la solución indicador.

Los standards con intervalos de 0.2 son los que se usaron.

Así se obtuvo en el fenol rojo, standards con valores de pH 6.8, 7.0, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, 8.0, 8.2, 8.4. Estos standards fueron puestos en tubos de ensayo. Si un volumen medido de muestra es tratado con la misma cantidad de indicador, que está presente en el standard, el color resultante dependerá del pH de la muestra, comparando éste color con el standard, siendo así determinado el pH.

Es esencial que todas las medidas sean exactas y que el diámetro de los colores standards y de los tubos de ensayo usados para la muestra sean prácticamente el mismo. La intensidad del color y el grosor del líquido en ambos casos es necesario que sea uniforme.

Según observé en las soluciones preparadas en el laboratorio, toda solución una vez consiguiendo un perfecto amortiguamiento con su correspondiente solución diluyente, determina una perfecta estabilidad. Así se observa en la siguiente tabla:

NOMBRE	MUESTRA ELEGIDA	pH	pH a los 15 días
Nitrato de Plata	Tercera muestra	7.4	7.4
Sulfato de Zinc	Primera muestra	6.5	6.5
Cloruro de Zinc	Tercera muestra	7.0	7.0
Fenolault Zinc	Tercera muestra	6.5	6.5
Sulfato cáprico	Tercera muestra	5.5	5.5
Hg cianuro	Primera muestra	6.5	6.5
Hg cloruro de	Primera muestra	7.2	7.2
Sulfato atropina	Tercera muestra	7.4	7.4
Sulfato efedrina	Primera muestra	7.4	7.4
Clorh. Efedrina	Segunda muestra	7.3	7.3
Antipirina	Segunda muestra	7.5	7.5
Acido bórico	Primera muestra	7.4	7.4
Acido tánico	Tercera muestra	7.4	7.4
Hioscina bromh.	Primera muestra	7.4	7.4
Homatropina	Primera muestra	7.4	7.4
Fisostiamina sale	Segunda muestra	7.4	7.4
Amilocaína clorh.	Primera muestra	5.5	5.5
La ocaína	Segunda muestra	7.0	7.0
Procaina	Primera muestra	7.3	7.3
Metocaína	Segunda muestra	7.2	7.2
Pilocarpina clorh.	Tercera muestra	7.5	7.5
Pilocarpina nitr.	Tercera muestra	7.5	7.5
Sulfatiazol sódico	Segunda muestra	7.6	7.6
Fenobarbital	Segunda muestra	7.5	7.5

Como se observa, en las soluciones de ácidos fuertes es imposible subir el pH ácido a un pH débilmente alcalino, debido a que los iones positivos precipitan por su gran ionización en solución acuosa por esta razón se dejó la solución ácida. En las demás soluciones principalmente de drogas se obtuvo resultado satisfactorio, un pH próximo o igual al del fluido lagrimal.



CONCLUSIONES.

I.—La solución isotónica es indispensable en la preparación de productos oftálmicos.

II.—En la preparación de escrupulosa de soluciones isotónicas, no sólo se obtiene una adecuada dilución, sino que es posible resolver los problemas técnicos rigurosos en la homogeneidad y estabilidad de tales soluciones.

III.—El pH de éstas soluciones, ajustado por medio de soluciones amortiguadoras al pH del fluido lagrimal evita los shocks o irritaciones que se producirían con el empleo en su caso de soluciones hipertónicas o hipotónicas.

IV.—El pH más adecuado para el medio lagrimal está asegurado en la mayoría de las soluciones de las drogas preparadas, ya que concentraciones o diluciones más elevadas mantienen el pH de 7.4 dentro de los valores fisiológicos de los humores orgánicos.

BIBLIOGRAFIA

- Curso General de Química de Ignacio Puig.
Anatomías y Fisiologías Humanas de Orestes Cendrero C.
Manual de Bioquímica de A. T. Camerón.
Química—Física de Marín.
Físico—Química de Muñoz.
Manual de Química —Física del Dr. Hermann Ulich.
Tratado de Química Inorgánica de J. R. Partington.
Farmacia Galénica de J. M. Noriega.
Enciclopedias de Química.
Productos Químicos y Farmacéuticos de Girald Rojhan.
Química Analítica de Villavechia.
Methods of Chemical Analysis de W. Scott's.
Química Fisiológica Practica del Dr. Joaquín Sanz A.
Fisiología Humana por Bernardo A. Houssay.
Enciclopedia Industrial de Thorpe.
Revista "El Farmacéutico". Febrero 1951.