

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

USO DE PLASTICOS EN ENVASES DE
FORMAS FARMACEUTICAS. PROBLEMAS
DE ESTABILIDAD Y CONSERVACION

TESIS

PRESENTADA POR

EDITH SILVA DE RIVERA

PREVIA A LA OPCION DEL TITULO DE

DOCTORA

EN

QUIMICA Y FARMACIA

DICIEMBRE DE 1970





UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

Rector

Arq. Gonzalo Yáñez Díaz.

Secretario

Dr. Joaquín Figueroa Villalta.

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Decano

Dr. Julio César Morán Ramírez.

Secretario

Dr. Elías Alvarado Cornejo.

7
10.4
586 u
770
00.20
1.1

PRIMER EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Dr. Mario A. Santos.

Dra. Margarita Monge Rico.

Dra. Rosa Hernández de Díaz.

SEGUNDO EXAMEN PRIVADO DE DOCTORAMIENTO

Dra. Lilia Uribe de Lecha.

Dr. Pedro José Rosales.

Dr. Carlos Mata Gavidia.

JURADO CALIFICADOR DE TESIS

Dr. Carlos Mata Gavidia.

Dr. Julio César Morán Ramírez.

Lic. José Jaime Lozano.

D E D I C A T O R I A :

A mi padre,

Rómulo Silva.

A mi mamáita,

Mercedes Silva h.

A la memoria de mi abuelita,

Mercedes Silva.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
LOS POLIMEROS COMO MATERIA PRIMA EN LA INDUSTRIA DE - LOS PLASTICOS	5
PROBLEMAS SOBRE LA ESTABILIDAD DE LAS FORMAS FARMACEU TICAS EN LOS ENVASES PLASTICOS	13
DESCRIPCION DE LOS POLIMEROS MAS USADOS EN EL ENVASE- DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS	33
FORMAS Y MOLDEADO - TECNICAS	41
METODO DE EVALUACION DE LOS PLASTICOS	47
CONCLUSIONES	55
BIBLIOGRAFIA	57

I N T R O D U C C I O N

La conservación de las drogas en envases de plásticos ha generado en los medios farmacéuticos inquietante-preocupación, no obstante que la floreciente industria de los plásticos sintéticos; respeta las normas de calidad -- del material usado en el empaque de la variedad de formas-farmacéuticas.

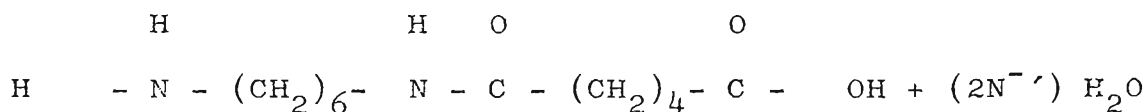
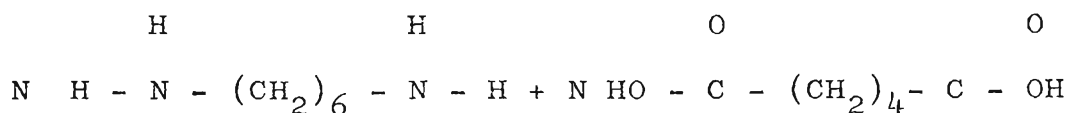
La historia de los plásticos sintéticos, comienza en 1860, con John Wesly Hyatt, aun cuando previamente -- se había hecho algunos descubrimientos que condujeran a -- cambios en la estructura y composición de polímeros natura-les, entre ellos; el curtido de pieles, la mercerización -- de las fibras naturales la vulcanización del hule y la sín-tesis del nitrato de celulosa o piroxilina (colodión) en -- su búsqueda por encontrar un sustituto del marfil, del que se tenían pocas existencias y se empleaba en la fabrica---ción de bolas de billar, a Hyatt se le ocurrió tratar piroxilina con alcanfor sólido, el resultado obtenido fue el -- celuloide, y aquí nació la industria norteamericana de -- plásticos.

Pasaron sin embargo otras cuatro décadas antes -- que la industria de los polímeros sintéticos realizara su siguiente adelanto.

En 1909 el Dr. Leo Hendrik Baekeland, un belga naturalizado norteamericano dió a conocer los plásticos de fenol formaldeído y métodos para convertirlos en productos comerciales.

En su honor el primer producto fenólico, recibió el nombre de Baquelita. Desde los esfuerzos precursores de Baekeland, se han creado una gama completa de plásticos; materiales de moléculas gigantes que son sólidos en su forma final, pero que en alguna etapa del proceso son fluidos.

Otro punto importante en la historia de los polímeros sintéticos surgió en el laboratorio del Dr. Wallace -- Humme Carothers, de la compañía E. I. Du Pont de Nemours, -- fue en 1932, con el descubrimiento del nylon, aunque no -- era esta la primera fibra hecha por el hombre, ya que este honor pertenecía al rayón, una celulosa reconstituida derivada de la nitrocelulosa, el nylon fue el primer polímero-sintético logrado con sencillos productos químicos como -- son el ácido adípico y la hexametilendiamina estas se unen con la eliminación de una molécula de agua, que se forma a partir de un OH apartado por el grupo carboxilo del ácido- y el H de la amina.

Reacción:

El Químico Farmacéutico en su incesante búsqueda, por dar al consumidor un producto más ajustado a la exigencia de la época, comenzó hace aproximadamente unos 30 años a usar los polímeros como envases para una diversidad de productos farmacéuticos, pero este paso no ha sido una cosa sencilla el farmacéutico ha tenido que vencer todos los obstáculos que por sus características químicas presentan, los polímeros y utilizando sus cualidades positivas construir el polímero necesario para el envase de su producto, o estudiar detenidamente el polímero a manera de que este llene las exigencias requeridas para el envase de su especialidad.

En envase de drogas en recipientes plásticos, y los sistemas de empaque, han aumentado en los últimos años a una velocidad sin precedentes. Este auge se puede atri-

- 1o. La tecnología disponible para producir una gran cantidad de materiales sintéticos.
- 2o. La tendencia hacia el empaquetamiento de dosis por unidad. También es de hacer notar las muchas ventajas inherentes a los materiales poliméricos.

A pesar de esta tendencia, se está desarrollando un vacío, porque la acumulación de información sobre las compatibilidades de drogas y plásticos es poca en comparación a la proporción del uso de los plásticos. En efecto, parece ser que se ha llegado a creer que si un sistema de envase está comercialmente disponible, éste debe ser aceptado para una droga dada. Esto no es cierto, porque un plástico podría ser aceptado para una droga, pero puede perder su calidad inicial, debido al proceso de envasamiento. Este es solo un ejemplo de un sinnúmero de incompatibilidades droga-plástico.

LOS POLIMEROS COMO MATERIA PRIMA EN LA INDUSTRIA DE LOS PLASTICOS

Cada material plástico está constituido por un polímero: éstos son macromoléculas o moléculas gigantes constituidas por una unidad fundamental, o monómero que se repite por lo menos un centenar de veces y puede llegar a miles, incluso a millones de veces; si la unidad fundamental se repite dos veces el compuesto resultante es un dímero - si tres un trímero, si pocas veces un oligómero. La unión de los monómeros puede ser en una sola dirección dando lugar a polímeros lineales o en cadena y en más de una dirección dando lugar a polímeros reticulados o de cadenas intercruzadas o tridimensionales, sin embargo, varios factores son los responsables de las propiedades finales del material.

- 1o. Estructura química del polímero.
- 2o. Peso molecular.
- 3o. Transparencia y orientación.
- 4o. Cadenas cruzadas.
- 5o. Añadiduras.

Aunque estos factores están nombrados por separado, debiera notarse que todos ellos pueden actuar colectivamente

será más sencillo repasar brevemente, algunas características importantes para cada factor. Practicamente todo material plástico que ha tenido éxito comercial contiene polímeros orgánicos.

La tabla I, nos representa los monómeros de los -- plásticos más usados o sea la estructura de sus unidades recurrentes; esta tabla nos señala al polietileno como el polímero más simple, una molécula larguísima de carbonos adheridos a carbonos. Según el método de preparación, la cadena del polietileno puede tener un número de ramas cortas que emanan de la cadena principal, tanto la longitud de esta cadenas laterales, como el número de ellas; pueden influenciar la propiedad final del polietileno. El polietileno a la vez puede contener un pequeño número de dobles cadenas, como también de grupos carbonilos. Estas características estructurales adicionales pueden también afectar las propiedades finales, de manera que podemos ver claramente que un mismo material para el caso el polietileno, puede poseer diferentes propiedades.

La adición de otros grupos funcionales en la cadena principal del polímero producirá otros plásticos que -- tendrán propiedades similares (en algunos casos) pero muy diferentes en otros, ejemplo: un grupo metilo CH_3 , en cada

<p>Densidad media Alta densidad</p> $\left[\begin{array}{c} -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right]$	$\left[-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}- \right]$	$\left[-\text{R}- \left[\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{O}-\text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} \right]_x \text{O}-\text{R}- \left[\text{O}-\text{CH}_2 \right]_x \text{O}-\text{R}- \right]$
<p>Polipropileno.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \\ -\text{C} \quad -\quad \text{C}- \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array} \right]$	<p>A B S (Acrilonitrilo butano estireno) Acrilán Orlón</p> $-\text{CH}_2-\overset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{(CH}_2\text{)}_4-\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$	$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]$
<p>Politetrafluoretileno</p> $\left[\begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \\ -\text{C} \quad -\quad \text{C}- \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{F} \end{array} \right]$	<p>Policarbonato</p> $\left[-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{O}}-\text{C}- \right]$	<p>Acetato de Celulose.</p>
<p>Poliestireno</p> $\left[\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \right]$	<p>TBX Polímeros del Metil penteno.</p> $\left[\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} \right]$	<p>Butirato Acetato de Celulosa</p> $\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]$
<p>Cloruro de Polivinilo Rígido Flexible</p> $\left[\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \\ \text{H} \end{array} \right]$	<p>Nylon 6-6</p> $\left[-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{(CH}_2\text{)}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{(CH}_2\text{)}_6-\overset{\text{H}}{\text{N}}- \right]$	$\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]$
<p>Nylon 11</p> $\left[-\text{NH}_2-\text{(CH}_2\text{)}_{10}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}- \right]$	<p>Polimonoclorotri- fluoretileno</p> $\left[\begin{array}{c} \text{Cl} \quad \text{F} \\ \quad \\ -\text{C} \quad -\quad \text{C}- \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{F} \end{array} \right]$	<p>Metacrilato de polimetilo Lucita Plexiglas</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{C}-\text{O}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} \right]$

útil, el polipropileno, la sustitución de un grupo fenilo- por el grupo metilo en propileno producirá polietireno. A veces, es provechoso preparar polímeros, empezando con diferentes tipos de monómeros. Estas unidades monómeras pueden ser colocadas en secuencia recurrente en la cadena del polímero. Los polímeros de este tipo son llamados generalmente copolímeros.

Peso Molecular.

El peso molecular de un polímero es en realidad la expresión de un valor "promedio" basado en el método de de terminación de su peso. Se debe estar alerta a éste hecho, puesto que varios valores numéricos pueden ser usados para expresar el peso molecular de un solo plástico. Los pesos moleculares usados con más frecuencia son:

10. Peso molecular número promedio.
20. Peso molecular peso promedio.
30. Peso molecular viscosidad promedio que es el -
utilizado en nuestro medio.
40. Peso molecular centrífugo promedio.
50. Índice de fusión conocido comunmente como Melt
Index, este es un método indirecto de determi-

arbitraria. Se ha descubierto que el peso molecular variará las propiedades finales del material, a menudo (dependiendo del uso final del material) un aumento en el peso molecular será el más útil.

Transparencia y Orientación.

Cuando los polímeros se colocan paralelos a si mismo una zona bien ordenada se desarrolla. Si la colocación de los polímeros es ideal la zona producirá una región cristalina. Generalmente habrá un gran número de estas regiones cristalinas en un polímero específico.

Las zonas entre las regiones cristalinas, son las llamadas regiones amorfas. Información suficiente ahora nos indica que estas regiones cristalinas actúan como barreras completas a la penetración de moléculas extrañas. De este modo, El paso de moléculas puede efectuarse a través de partes de la zona amorfa. La representación de la estructura del polímero usualmente sigue la teoría "franja micela" más antigua, que postula que un polímero tendrá un número de zonas cristalinas y amorfas. Investigaciones científicas más recientes sobre cristales polímeros indivi

y que en realidad la cadena del polímero se desliza sobre si misma en cada región cristalina. Sin embargo como el concepto "franjamicela" todavía es útil en la explicación de ciertas características de los plásticos todavía no se ha descartado.

Hay un gran número de plásticos que pueden ser considerados como carentes de zonas cristalinas. Ejemplos de estos plásticos son cloruro de polivinilo, poliestireno, polimetil metacrilato los cuales pueden obtenerse como materiales con la transparencia del cristal, mientras que los plásticos parcialmente cristalinos (tales como polietileno, polipropileno y nylon) serán claros solamente en películas muy delgadas. Los cristalinos en los plásticos mencionados anteriormente, son suficientemente grandes para reflejar y difraccionar la luz incidente produciendo así un plástico traslúcido. Los plásticos llamados cristalinos pueden actuar como buenas barreras para las moléculas externas, si las cadenas son suficientemente rígidas y alineadas de manera paralela. Estas regiones son ordenadas pero todavía no han alcanzado el orden de un cristal. La agilidad de las cadenas poliméricas puede asociarse con la temperatura de transición del cristal llamado T_g (Glass-Transition). Esta temperatura conocida como transición de segunda orden puede ser imaginada como la temperatura en

drio a un material parecido al hule. Los hules tienen muy bajos valores de Tg por lo tanto son flexibles practicamente en cualquier grado de temperatura, en cambio ciertos -- plásticos permanecerán rígidos a temperatura bastante elevada.

Cadenas Cruzadas.

Anteriormente indicamos que los grupos laterales - pueden alterar las propiedades de un polímero específico, - otra deducción es que si los grupos laterales son situados al azar en las cadenas centrales del polímero, las propiedades del plástico serán muy diferentes que si los grupos - son situados en planos idénticos a travez de la cadena del polímero. Plástico atático es el término usado para indicar el grupo situado al azar. El término isotáctico, indica posiciones ordenadas. A veces es necesario unir o amarrar una cadena polímera a otra usando un agente químico o por radiación. Estos tratamientos añaden mucha rigidez a un polímero flexible existente y por supuesto, elevan el - Tg notablemente.

Los plásticos "Thermoset" son generalmente del tipo de cadenas cruzadas de magnitud suficiente que el plástico no se derretirá antes que se lleve a cabo la degrada-

Los materiales termoplásticos, sin embargo pueden también ser del tipo de cadena cruzada, que ayudan a mejorar las propiedades del material; desde el punto de vista de elevar el Tg y la temperatura de fundición. Es interesante que pocas cadenas cruzadas son necesarias para mejorar las propiedades del material. El aumento de concentración de cadenas cruzadas puede resultar en un material que bradizo y frágil de poca utilidad.

Este breve bosquejo de los cuatro factores anteriores debe ilustrar la complejidad referente a los materiales polímeros. Un último factor el de la adición de otros agentes, a menudo, es importante porque estos agentes a veces se usan en la manufactura del material o productos plásticos. El agente añadido (o agentes) puede también ayudar a mejorar una o más propiedades del material final cuando se destina a una aplicación específica. Generalmente estos son llamados colectivamente "aditivos" y pueden ser todavía subdivididos en: plastificantes, antioxidantes, estabilizadores, agentes antifungosos, agentes antiestáticos, pigmentos y un gran número de otros ingredientes. La adición de un plastificante al cloruro de polivinilo produce un plástico, tubular, suave, claro y flexible que se usa en tantos aparatos de colección o para la administración directa de medicinas u otros productos. El plastificante rebaja el Tg del cloruro de polivinilo de --

una temperatura como del ambiente hasta abajo de la temperatura de congelación; como ya se ha indicado, los aditivos son a menudo muy necesarios a ciertos tipos de plásticos, si se espera obtener un producto útil, sin embargo es los mismos aditivos pueden convertirse en el mayor problema con las drogas por la razón de que pueden ser estrechados dentro del sistema de la droga.

PROBLEMAS SOBRE LA ESTABILIDAD DE LAS FORMAS FARMACEUTICAS EN LOS ENVASES PLASTICOS.

Consideraciones sobre Droga-Plástico.

Es preciso que un sistema de envase proteja la droga sin alterar en ninguna forma la composición del mismo, hasta que se ha utilizado totalmente. Sin embargo, debemos hacer énfasis que la obtención de un sistema de envase para una droga no es una cosa fácil, por los muchos problemas que se presentan junto con cada producto a envasar. Hasta ahora las consideraciones sobre drogas-plásticos han sido divididos en cinco categorías amplias:

- 1o. Penetración.
- 2o. Filtraciones.
- 3o. Absorción.
- 4o. Reacción Química.
- 5o. Alteración o estabilidad del material, permeabilidad. Penetración a travez de los poros.

Cuando un material polimérico se coloca entre un espacio que contiene gas y otro vacío, las moléculas del gas golpearán y penetrarán la superficie del plástico. La alta acumulación de moléculas de gas en la superficie será

suficiente para producir una concentración, impulsando las moléculas (gradiente de concentración) a la otra superficie del plástico, donde escaparán al otro espacio. Esta migración de moléculas de gas ocurre hasta que la concentración gradual llegue a cero en dicho momento teóricamente el número de moléculas de ambas superficies será igual.

Tabla Número II.

La tabla II nos muestra un estudio acerca de la transmisión de gases en varias películas plásticas. Los gases utilizados son: Oxígeno, Dióxido de carbono y vapor de agua; hay que notar que, grandes diferencias de permeabilidad son posibles según el plástico o el gas usado. En un tiempo se asumía que el aumento de grosor de un plástico resultara en una disminución de la permeabilidad. Esto no siempre es cierto, hay situaciones anómalas en las que el aumento del grosor puede aumentar la permeabilidad.

El aumento del uso de tiras plásticas para envases y sistemas similares para dosis individuales han intensificado el interés en el estudio de las películas plásticas. Si la forma de la dosis es sensible a la oxidación e hidrólisis la permeabilidad del vapor de agua y del oxígeno a través del plástico y dentro de la droga, puede presentar-

PERMEABILIDAD DE LOS POLIMEROS

TABLA II

Polímero	Permeabilidad a Gases		
	Oxígeno	Dióxido de Carbono	Permeabilidad vapor de agua
Paliamida (Nylon)	0.38	1.6	700-17000
Paliformaldehido (Acetal)	0.38	1.9	500-10000
Cloruro de polivinilo	1.2-6	10.2-37	2600-6.300
Acetato de Celulosa	4.0-7.8	24-180	15000-106000
Poliestireno	15-250	73-370	10000
Polietileno	11-59	43-280	120-2100
Polipropileno	23	92	700
Poliuretano	15.2-48	140-400	3.500-125000
Policlorotrifluoretileno	0.25-54	0.48-12.5	3. - 360
Politetrafluoretileno	-	-	360
Polivenil alcohol	-	-	29000-140000

Unidades $\text{cc}/\text{cm}^2/\text{mm}/\text{seg.}/\text{mm. Hg} \times 10^{10}$.

un problema. La temperatura y humedad son factores importantes que tienen influencia sobre la permeabilidad del -- oxígeno y vapor de agua a travez de la película del plástico. Por supuesto un aumento de temperatura reflejará un - aumento en la permeabilidad del gas; anteriormente se indicó que las moléculas no pasaran a travez de zonas cristalinas y por lo consiguiente, un aumento en la cristalinidad- del material debe disminuir la permeabilidad.

De esta manera dos películas de polietileno pueden dar diferentes valores de permeabilidad a distintas tempe- raturas. Películas como los nylons, que son hidrofílicos- por naturaleza, son barreras pobres contra el vapor de -- agua, mientras que películas hidrofóbicas, como el polietileno son excelentes. Sin embargo, la humedad relativa -- afecta la permeabilidad en este caso. Las moléculas del - agua están actuando como agente plastificante, promoviendo mayor penetración de las moléculas de agua.

Las listas de películas plásticas puede ser útil- en la decisión sobre el material barrera más indicado aun- que se debe recordar que películas determinadas pueden contener otros agentes que pueden alterar sus propiedades de- barrera, a menos que se hagan estudios e investigaciones - de permeabilidad en la película exacta que se usará.

La rapidez de la transmisión de gases y líquido a través del mismo plástico puede variar, un ejemplo de esto se puede observar en la tabla III.

Tabla Número III.

En la cual se compara la permeabilidad del nitrógeno, oxígeno y dióxido de carbono a través del polietileno y policlorotrifluoretileno.

En ambos materiales polímeros, el aumento en cristalinidad causa una disminución aguda en la permeabilidad. Las cadenas cruzadas también influyen sobre la permeabilidad.

Tabla Número IV.

En este caso la adición de cadenas cruzadas se -- lleva a cabo por irradiación del polietileno. La pequeña dosis de radiación afecta poco la permeabilidad, pero cuando fue aumentada, la reducción fue notable. Debe señalarse que la radiación en concentraciones más altas, podría -- degradar el material.

EFFECTO DE CRISTALINIDAD SOBRE LA PERMEABILIDAD DEL
GAS

TABLA III

Polímero	Cristalini dad aproxi mada	Permeabilidad a 30°C		
	%	N ₂	O ₂	CO ₂
Poliétileno	60	1.9x10 ⁻⁹	5.5x10 ⁻⁹	25.2x10 ⁻⁹
Poliétileno	69	0.66	2.1	7.4
Poliétileno	81	0.27	1.1	4.3
Policlorotri- fluoretileno	30	0.008	0.05	0.11
Policlorotri- fluoretileno	80	0.004	0.013	0.03

CONSTANTES DE PERMEABILIDAD PARA EL POLIETILENO.
 INFLUENCIA DE LAS CADENAS CRUZADAS.

TABLA IV

Gas	Tem. °C	Unirradiado	Irradiado	
			radio 10^7	radio 10^6
Nitrógeno	0	2.59×10^{-10}	2.67×10^{-10}	1.46×10^{-10}
Nitrógeno	15	7.84	7.72	4.36
Nitrógeno	30	21.5	20.1	11.0
Nitrógeno	45	54.6	50.6	27.4
Oxígeno	0	11.0	-	5.91
Oxígeno	15	27.5	-	15.3
Oxígeno	30	69.4	-	34.8
Oxígeno	45	14.3	-	73.7
Oxígeno	0	54.7	54.6	29.7
Dióxido	15	13.0	12.9	72.7
de	30	28.0	27.7	15.2
Carbono	45	54.0	59.2	28.7

Si la dosificación es líquida, la transmisión del oxígeno a través de las paredes del envase, puede causar oxidación del ingrediente activo reduciendo la potencia de la droga. Con frecuencia, la potencia verdadera de la droga, disminuye levemente durante el período inicial de almacenaje, pero cambios en el color, pueden resultar en el rechazo del producto por los usuarios. Hace pocos años se notó que ciertos productos oftálmicos conteniendo compuestos de mercurio orgánico como agentes microbianos se precipitaban de la solución en forma de puntitos negros. Como los envases eran opacos, el paciente no se daba cuenta que estaba introduciendo en su ojo un compuesto extraño. En este caso el agente invasor oxidó el compuesto mercurial y se formó el precipitado. Este problema fue corregido con el uso de un bacteriostático no mercuríco.

Al pasar el oxígeno y el dióxido de carbono a una droga líquida, pueden resultar otros cambios relacionados con el valor estético del producto. Además de cambios en el color, son posibles las alteraciones de las características del sabor y aroma.

Se debe mencionar también la transmisión de otros gases o vapores a través de los envases plásticos usados para las drogas.

Si productos con drogas (en plástico) son almacenados en un area donde estén en proximidad cercana con vapores peligrosos o tóxicos, estas sustancias tóxicas pueden penetrar la película o pared del envase y entrar al producto.

En los almacenajes militares que se encuentran en las areas de guerra, los vapores contaminantes pueden penetrar el material y la entrada del tóxico en el producto -- puede efectuarse; por supuesto el potencial de tal degradación química, dependerá de ciertos números de factores, -- siendo el más importante la composición exacta del material .

Estudios anteriores sobre tóxicos-plásticos han demostrado, el grado de propiedades barrera hacia un tóxico-específico.

Los Micro-organismos pueden también penetrar las barreras de los plásticos, y en efecto, si las condiciones ambientales son apropiadas, estos encontraran un hogar directamente en el plástico. Generalmente, este problema se puede solucionar incluyendo agentes antifungosos. Hasta aquí, nuestro interés principal ha sido la entrada de agentes extraños hacia el producto a travez del plástico.

Es igualmente importante el paso de uno o más -- agentes del producto a la región inmediata o sea al contorno del envase. Evidentemente, la pérdida del solvente puede ser serio, porque este concentra las drogas o agentes, - mientras la pérdida de una de las sustancias -solutos- puede causar disminución de las características importantes - del producto.

Poco después que el polietileno llegó a ser el -- candidato por excelencia de los envases plásticos, hubo interés general en determinar la cantidad de la pérdida de - varios líquidos envasados en dicho plástico.

Parliaman presentó uno de los primeros reportajes sobre la permeabilidad de los envases de polietileno. Los resultados fueron reportados como un factor de permeabilidad, que llamó (P_f) expresado en gramos de permeante líquido (24 horas) una película de polietileno de 0.001 pulga-- das de grosor, 100 pulgadas, ² area de superficie interior del polietileno; en estos primeros estudios se llegó a la-- conclusión que la permeabilidad estaba también influencia-- da por tres propiedades de la molécula permeante las cua-- les son:

- 1a. Tamaño.
- 2a. Forma.
- 3a. Polaridad.

Estudios posteriores hechos por Pinsky llevó al desarrollo de un método cuantitativo de predecir o pronosticar la permeación de líquido, a travez del polietileno.- El método llamado "Metodo Permarchor" utiliza una fórmula derivada para predecir cuantitativamente la permeabilidad se expresa así:

$$\log P_f = 16.55 - \frac{3700}{T} - 0.22 \quad l_1$$

Donde P_f es el factor de permeabilidad.

16.55 es una constante de permeabilidad.

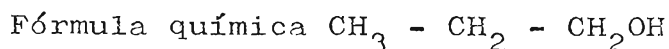
3700 es la temperatura absoluta.

T es la temperatura a la cual se ha trabajado.

l_1 es el valor de permeabilidad de la sustancia y este se puede obtener en base a los grupos químicos que forman el compuesto.

0.22 es otro valor derivado para esta ecuación.

Un ejemplo de como puede ser usado este método, lo obtenemos de Salome y Pinsky y dice así: cuál sería el factor de permeabilidad del alcohol propílico.



Como decíamos, hay tablas para obtener la permeabilidad de cada grupo así: el alcohol propílico está formado por 3 átomos de carbono, cada átomo de carbono tiene una permeabilidad igual a 1, y un grupo hidróxido con una permeabilidad igual a 15.5, entonces l_1 es igual:

$$\begin{array}{rcl}
 \text{a) } 3 \text{ átomos de C} & \text{-----} & 3 \\
 1 \text{ hidróxido OH} & \text{-----} & \underline{15.5} \\
 l_1 & \text{-----} & 18.5
 \end{array}$$

Temperatura a la cual se trabajó es 37.9°C . ésta temperatura es necesario reducirla a $^{\circ}\text{K}$ y será de:

273

37.9

310.9 $^{\circ}\text{K}$

Sustituyendo en la ecuación:

$$\log P_f = 16.55 - \frac{3700}{310.9} - 0.22 \times 18.5$$

Resolviendo obteníamos:

$$P = 3.8 \text{ gr.} / 24 \text{ horas} / 0.001 \text{ pulgadas de grosor} / 100 \text{ pulgadas}^2 \text{ de area.}$$

Luego se comprobó que el valor experimental de permeabilidad para el alcohol propílico es de 3.2 gr.

Wilson extendió el método "Permarchor" al polipropileno y presentó una expresión más general.

$$\log P_f = K - R = 11$$

K = constante de corrección de la temperatura.

R = constante de corrección del polímero.

El autor antes mencionado a dado a K y P valores para el polipropileno así como también para varias clases de polietileno e indicó también como se pueden encontrar estos valores. Otros han sido más específicos y han establecido métodos para predecir la duración de los productos en estantes. Galbraith ha formulado métodos para predecir el aumento o pérdida de humedad de materiales usados para envases. Todos estos métodos pueden ayudar a predecir la permeabilidad y nos da una orientación que debe ser ratificada con las pruebas de almacenaje a temperatura ambiente por cierto espacio de tiempo es la manera más segura y el único método que nos da una seguridad. La pérdida del solvente de un producto envasado en plástico puede ser controlado por el empaquetamiento correcto del envase y las buenas condiciones de bodegaje.

Las siguientes tablas muestran esquemáticamente la pérdida de un grupo de preservativos estudiados en enva

ses recubiertos de polietileno, (tabla V) y en envases fabricados con polipropileno, (tabla VI).

En un estudio practicado en bolsas de sangre, fabricadas de cloruro de polivinilo conteniendo ACD, la pérdida del agua era altísima cuando estas bolsas estaban en cierto tipo de sobreenvolturas, no así, cuando estaban cerradas hermeticamente.

Hoy en día se están introduciendo para el envase de drogas, botellas rígidas fabricadas con el cloruro de polivinilo o PVC estas poseen la propiedad de tener una transparencia muy parecida a la del vidrio y muchas ventajas más con respecto al polietileno. La migración de una sustancia de un plástico a una droga, puede producir muchos problemas desde consecuencias menores, hasta extremadamente graves, tanto para el paciente, como para el fabricante del producto.

PERDIDA DE PRESERVATIVOS ESTUDIADOS EN BOTELLAS
RECUBIERTAS DE POLIETILENO

TABLA V

Agente	Porcentaje de pérdida			
	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses
Fenol 1.0 %	44.7	62.3	70.7	70.1
Metil parahidroxi benzoato 0.01 %	9.8	15.5	16.9	20.2
Propil parahidroxi benzoato 0.01 %	41.0	62.2	67.2	77.4
Cloruro de benzal- conio 0.01 %	13.3	+19.5	10.2	5.9
Fenil etil alcohol 0.5 %	75.8	87.1	85.7	95.5
Alcohol bencílico 1.0 %	53.6	79.9	85.2	88.7

PERDIDA DE PRESERVATIVOS ESTUDIADOS EN BOTELLAS DE
POLIPROPILENO

TABLA VI

Agente	Porcentaje de pérdida a 50°C				
	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses
Fenol 1.0 %	7.20	8.70	18.3	19.0	-
Metil parahidroxi benzoato 0.01 %	3.10	0.40	8.3	22.0	-
Propil parahidroxi benzoato 0.01 %	10.5	7.30	21.0	32.0	-
Cloruro de benzal- conio 0.01 %	3.7	11.7	10.7	-	30.6
Alcohol fenil etí- lico 0.50 %	2.5	2.10	14.3	44.0	-
Alcohol bencílico 1.0 %	10.0	11.7	23.0	30.0	-

Unidades $\frac{(\text{Mg}) (\text{Cm})}{(\text{Mg}) (\text{Cm}^2) (\text{Mg}) (\text{Cm}^3)}$

Estudiados en un

Desafortunadamente, muy pocas investigaciones sobre el problema de las infiltraciones han sido publicadas; cabe destacar que este problema causa gran preocupación por lo cual debe ser investigado para reducirlo al mínimo.

Entre los años de 1950 a 1960 un regular número de compañías tuvieron dificultades con los envases descartables, si el envase era de un tubo claro e incoloro, muy probablemente era de cloruro de polivinilo plastificado.

Observaciones casuales nos hicieron sospechar que ciertos tubos de estos pudieran contener uno o más ingredientes que al ser extraídos por las soluciones, o tejidos pudieran producir respuestas tóxicas.

Por esta razón un gran número de envases para administración de medicinas o drogas fueron incluidos en una prueba de toxicidad, para distinguir las calidades útiles de las dañinas. Para esta prueba muestras del material fueron implantadas en el músculo de conejos por espacio de siete días, luego fueron sacrificados y los sitios de implantes examinados.

Tomando los reportes de los resultados obtenidos en la prueba indican claramente que algunos tubos contenían ingredientes que deben ser considerados inaceptables.

para aplicaciones médicas. Esta no es una prueba convincente y no nos dan una seguridad sobre la toxicidad del material usado, ya que aquí se ha utilizado el método de la implantación intramuscular y se ha colocado una materia extraña en el músculo y el organismo reacciona rechazándola, la validez de esta prueba ser ratificada con otras pruebas biológicas hechas detenidamente y que detallaremos en nuestra parte experimental.

Es importante poder decir que una gran diversidad de drogas han sido estudiadas tan ampliamente que se ha logrado una clasificación optima; de esta manera, se han logrado envases específicos que no contengan ingredientes tóxicos.

A veces el farmacéutico se ve comprometido en la preparación de reactivos o soluciones para diagnósticos; ciertos problemas podrían ocurrir si el reactivo o las soluciones para diagnósticos estaban envasadas en plásticos. Cantidades microscópicas de un ingrediente "infiltrado" podrían conducir a una interpretación falsa de la prueba específica cuando se usa esta solución para diagnóstico. Van Valin, Roos y muchos más han dedicado sus esfuerzos para demostrar y aislar las sustancias tóxicas formadas, estas pruebas han consumido un espacio de tiempo valioso y han sido posibles gracias a la dedicación con que se --

Según el plástico específico y su fórmula particular la contaminación del producto por el plástico puede -- ocurrir.

Braun y Kunmel en sus estudios de varios tipos de envases de polietileno y cloruro de polivinilo notaron que cuando el material era esterilizado con agua, los contaminantes podrían ser aislados del agua. El contaminante del polietileno fue muy pequeño y generalmente es una fracción del peso molecular del polietileno comparado a esto, va--- rios PVC liberaron cantidades apreciables de contaminantes químicos, algunos de los cuales fueron tóxicos a los organismos de prueba.

La parte de la esterilización creemos es de suma -- importancia por eso la trataremos con mucho cuidado y más detalladamente, en nuestra parte experimental que aunque -- no es lo sumamente amplia como deseabamos, si está hecha -- con todo el esfuerzo y los medios a nuestro alcance.

Aunque se duda de la significación que puede tener la infiltración de micro cantidades de ingredientes a los productos, si la preparación es un inyectable (recetado en grandes cantidades a pacientes por largo tiempo), aún las microcantidades podrían llegar a producir una toxicidad su til.

Los problemas de infiltración aumentarán en el futuro a medida que nuevos materiales con nuevos aditivos se hagan comercialmente importantes. Aunque la experiencia clínica con nuevas invenciones pueda dar la impresión de seguridad, debe ser revisado con tanto o mayor cuidado de como se hizo en el pasado. A menudo cambios en la formulación de un plástico se hacen sin notificar al usuario que han sido efectuados. En otras palabras un plástico con el mismo nombre y del mismo fabricante puede diferir considerablemente del lote fabricado hace varios años o aún meses antes. Finalmente debe tenerse mucho cuidado con términos como aprobado F. D. A. o un aprobado por la asociación de drogas y alimentos, pues ésta expresión se refiere a los aditivos usados en la formación de plásticos utilizados para el envase de alimentos y sus estudios han sido efectuados por el método de alimentación oral en grupos de animales; este mismo dato no puede ser aplicado para los aditivos utilizados en la fabricación de plásticos destinados al envase de formas farmacéuticas, mucho menos para parenterales ya que se ha comprobado que muchos aditivos inocuos por el F. D. A. han sido tóxicos cuando se usaron en parenterales.

Estudios recientes en bolsas para sangre conteniendo solución ACD han demostrado que microcantidades de ingredientes del plástico había penetrado la solución ACD.

Preuebas para el método de cultivo de tejidos revelaron que los constituyentes infiltrados eran tóxicos.

Absorción.

Después de un tiempo excesivo de contacto entre una droga y un material polimérico puede resultar en absorción este puede ser de uno o más de los ingredientes de la droga.

El material más estudiado en este sentido es el nylon ya que este presentaba todas las ventajas posibles para ser usado en envases descartables (que requieren bajo costo y fácil preparación), y el motivo por el cual se estudió más intensamente es el de que se creía que presentaba una gran absorción a un grupo de agentes usados como antifungos y antibacterianos, la tabla a continuación muestra la absorción que experimentalmente presentan las jeringas de nylon a varios agentes, es posible que este valor no corresponde únicamente a la absorción si no también a la permeabilidad de la sustancia, la prueba fue hecha a una temperatura de 50°C durante una semana. Hoy en día las jeringas de nylon casi han sido descartadas por un gran poder de absorción y a hecho su gran permeabilidad y se usan en gran escala jeringas descartables hechas de po-

AGENTES ABSORVIDOS POR JERINGAS DE NYLON DESPUES DE UNA
SEMANA DE ALMACENAJE A 50°C.

TABLA VII

AGENTE	% ABSORCION
4 Cloro 3 metil fenol	85.5
Polipropileno	85.1
Acido salicílico	80.1
Acido parahidroxi benzoico	78.7
Metil paraben	75.5
Acido Benzoico	67.1
Fluol	60.5
Acido para amino benzoico	51.0
Acido pábico	47.0
Acido meta-hidroxibenzoico	39.5

liestireno y polietileno ya que éstas no absorven la droga, o si la absorven ésta es casi imperceptible. Lo más importante en la absorción es que se ha llegado a concluir, que la absorción depende de una interacción entre los grupos funcionales de la droga, esto se puede determinar o demostrar solo teóricamente por lo que no insistimos en ello.

Pero si es de insistir que la absorción está influenciada por numerosos factores siendo los más importantes: (1) duración de contacto, (2) área de contacto, (3) temperatura, (4) pH, (5) clase de solvente, (6) presencia de otros agentes, ejemplo: antifúngos, bacteriostáticos, etc., (7) la concentración de estos agentes; (1) es de esperarse que cuanto más prolongado sea el contacto entre la droga y el plástico, mayor es su absorción. (2) El área de contacto y proporción a la absorción, (3), la temperatura se ha comprobado que a temperaturas más altas, se absorbe menos producto que a temperaturas más bajas, ya que a temperaturas más altas hay menos probabilidades de que las moléculas se ligan al plástico, no así a bajas temperaturas, (4) se ha comprobado experimentalmente que pH bajos favorecen enormemente la absorción y que a medida que aumenta el pH esta absorción va disminuyendo.

Tabla VIII nos da el rango de absorción para el -
diciclomine HCl en el cual se nota el aumento gradual de -
la absorción con el aumento progresivo del pH, (5) el sol-
vente influye grandemente en la absorción de un compuesto-
específico por esta razón es que se deben estudiar muy am-
pliamente las interacciones posibles entre el plástico y -
el solvente utilizado.

Reacción Química.

Se ha observado que determinadas soluciones alma--
cenadas en plásticos por periodos largos deca--
ran el enva--
se. Esto probablemente se deba a una reacción química en-
tre algún ingrediente del plástico y algún ingrediente de-
la solución. Generalmente la potencia de la droga no se ve
disminuida ya que muy poco agente de la solución participa
en la reacción, sin embargo el valor estético del producto
ha disminuido.

Otro aspecto importante es que al cabo de un lap-
so largo de almacenaje en frascos incoloros, se llega a --
producir una coloración que hace al consumidor rechazar el
producto, aquí la droga es incolora pero, debido a la inva--
sión de oxígeno, productos descompuestos conteniendo gru--
nos amoniacales aparecen. Estas interacciones con los in-

EFFECTO DEL pH SOBRE LA ABSORCION DE DICICLOMINE HCl
 POR NYLON 50°C.

TABLA VIII

pH Inicial	pH Final	Absorción de Dicyclo mine HCl moles x 10 ³ /Kg.
6.43	6.33	42.37
5.79	5.93	12.73
4.40	5.74	8.546
3.50	5.44	7.032
2.30	2.57	1.375
2.15	2.32	2.408
1.63	1.62	4.228

gredientes del plástico y producen la coloración.

La siguiente tabla enumera algunas drogas que mancharon un envase para inyectables fabricado de polietileno mediante degradación oxidativa.

Lista de Algunas Drogas que Causan Decoloración al Polietileno.

Cloruro de adrenalina.

Fenergan.

Sulfato de estreptomicina.

Terramicina.

Seconal.

Apomorfina.

Piridoxina.

Tiamina.

Actualmente todo el mundo está de acuerdo en que un bosquejo de estabilidad para cada droga debe de ser obtenido antes que el producto empacado sea enviado al mercado.

La absorción de varios compuestos puede también --
alterar las propiedades de estos materiales utilizados en

envases.

En algunos casos, la absorción de un ingrediente puede actuar como agente plastificante, dando flexibilidad a un material que normalmente es rígido. En otros ca sos las moléculas absorvidas pueden causar un grado mayor de orden a las cadenas polímeras que forman un plástico - determinado.

DESCRIPCION DE LOS POLIMEROS MAS USADOS EN EL ENVASE
DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Polietileno.

Lleva la delantera en el mercado y es muy probable que continuará así por algunos años, este plástico se fabrica en tres densidades, caracterizadas como:

- 1o. Baja densidad.
- 2o. Densidad media.
- 3o. Alta densidad.

A medida que aumenta la densidad el material se pone más rígido, aumenta la distorsión y la temperatura de fundición, disminuye considerablemente la permeabilidad hacia los gases y vapores.

Los envases correctamente fabricados no se aboyan ni se astillan, ni sufren cambio alguno.

Todos los polietileno contienen un antioxidante, este puede ser de tipo reactivo, produciendo color en las paredes del envase, este depende del fabricante, esta reacción se notó cuando el antioxidante era butil hidroxii-

to el cambio en el color no varió.

A veces la presencia de un agente antiestático específico, puede causar problemas pero esto puede ser remediado con una fórmula apropiada.

Los polietilenos de alta densidad son quizá los -- más útiles para el envase de drogas incluyendo para uso intravenoso o intramuscular. Algunas mejoras son posibles - cuando se reviste el polietileno o cuando se usan copolímeros del polietileno, algunas desventajas que presenta este material son la falta de claridad, la permeabilidad de olores esenciales, sabores, y oxígeno en alto grado.

Propiedades Físico-Químicas del Polietileno.

El estado cristalino de los diversos polietilenos, es la razón para la dependencia extraordinariamente fuerte de diversas propiedades de las distintas temperaturas, ya que la densidad y con ello el estado cristalino se alteran con la temperatura, por lo tanto al elaborar y emplear el polietileno hay que tener muy en cuenta la influencia de - la temperatura.

to, por lo tanto solo se puede hablar de un intervalo de fusión, que es función de la densidad. Los polietilenos de baja densidad poseen una zona de fusión entre 105 a 110°C que aumenta progresivamente en relación con la densidad así tenemos un rango de fusión de 130 a 132°C para el polietileno de alta densidad, en consecuencia una mayor densidad nos proporciona una mejor estabilidad al calor. podríamos asegurar en pocas limitaciones que el polietileno puede ser utilizado a 125°C sin ninguna dificultad, por encima del punto de fusión todos los polietilenos se funden dando masas cuya viscosidad disminuye a medida que la temperatura se aumenta. A temperaturas superiores, a 290°C comienza al principio muy lentamente la descomposición técnica que lleva consigo una disminución del peso molecular y con ello un aumento del índice de fusión.

El polietileno es muy estable a los agentes químicos de los tipos más diversos. El grado de estabilidad está determinado por su carácter de hidrocarburo parcialmente cristalino. A temperaturas inferiores de 60°C es prácticamente insoluble en todos los disolventes.

A temperatura ambiente el polietileno es completamente indiferente al agua, gases, soluciones salinas y ácidos inorgánicos, con excepción de los fuertemente oxidan-

Los líquidos polares, como alcohol, ácido orgánico, esteroides, acetona, etc. originan a baja temperatura un hidratación muy pequeño, por el contrario los hidrocarburos aromáticos y alifáticos así como sus derivados halogenados se absorben más fuertemente y originan un hidratación considerable. El hidratación está unido a una disminución de la resistencia. Al evaporarse los disolventes se preparan las propiedades iniciales, una excepción son las sustancias difícilmente volátiles como: cera y aceites. El hidratación está íntimamente relacionado con la densidad, entre más alta es la densidad del polietileno el hidratación será casi imperceptible, por esta razón se recomienda usar en envases de productos farmacéuticos polietileno de alta densidad.

El Polipropileno.

Se ha hecho popular en los últimos años, porque tiene muchos de los buenos rasgos del polietileno y del cual se ha eliminado la desventaja mayor.

Así como el polietileno el polipropileno contiene una mínima concentración de antioxidante, este polímero presenta una magnífica cualidad y es la de que puede ser-

níficas como envase para productos parenterales, este material no se aboya ni se raja, ni es afectado por sales inorgánicas y sus soluciones, estos envases han sido objetos de estudios intensivos por un grupo farmacéuticos Danés, - los cuales condujeron al desarrollo de un envase apropiado para parenterales.

Su mayor desventaja es la falta de transparencia, - esta se puede mejorar en parte haciendo las paredes del envase más delgado, hoy en día los copolímeros de polipropileno y mezclas de polipropileno están entrando al mercado de los envases, y estas formas más nuevas de polipropileno pueden dar mayores ventajas para las drogas.

Cloruro de Polivinilo.

La demanda de envases con la transparencia del --- cristal, ha animado a varios grupos a desarrollar diferentes tipos de plásticos transparentes, para los fabricantes de botellas de plásticos. El que ha sido seleccionado es - el cloruro de polivinilo (rígido) que no necesita de los - plastificantes usados en materiales flexibles aunque siempre es necesario que lleve aditivos, por ejemplo: se necesita incluir un modificador de impacto como el metacrilato

gurar la estabilidad del material durante el procesamiento y el tiempo de bodegaje, además existe la necesidad de un estabilizador no tóxico que nos de la transparencia deseada. El cloruro de polivinilo o PVC es muy valioso para -- ciertos tipos de productos, pues tiene muy buenas propiedades de barrera o componentes volátiles así como el oxígeno en nuestra industria IQSA está haciendo pruebas de almacenaje con frascos de PVC para envasar sus medicamentos, la única prueba es la de la precipitación durante un tiempo determinado de almacenaje, por ejemplo: si al cabo de -- tres años de estar envasado el producto, no hay precipitación se lanza al mercado la producción que se estima se -- consumirá durante ese tiempo.

Hace aproximadamente diez años se vienen usando -- las bolsas claras y transparentes de PVC para ACD y para -- la recolección, almacenaje y administración de sangre, no obstante la alta concentración de plastificadores la permeabilidad al vapor de H_2O y la transmisión de gas posible en este material adicionado a la tendencia de infiltración, nos hacen dudar de que este sea un material que debe ser -- usado como envase para parenterales.

La variación en la formulación en los procedimientos de manufactura pueden hacer poco o muy aceptable el --

rial para parenterales por lo menos hasta que halla sido -
mejorado o perfeccionado.

Poliestereno.

Tiene gran aceptación unicamente para dosis sólidas. Su gran permeabilidad al agua lo hacen desde todo --
punto de vista inaceptable para dosis líquidas. Otro in--
conveniente que presenta es su excesiva permeabilidad al -
oxígeno además se deforman y rajan cuando se dejan caer, -
el único atractivo es su bajo costo, aunque se han hecho -
estudios para mejorarlo no se han obtenido resultados sa--
tisfactorios.

Delrin.

Un homopolímero del Acetal, goza de muchas propie--
dades físicas extraordinarias, las cuales han hecho de él--
un sustituto para varios metales. El material final es --
uno de los termoplásticos más fuertes y rígidos obtenibles.
Artículos fabricados de Delrin tienen excelentes propieda--
des de resistencia a las manchas, pero hasta ahora su uso--
en envases ha sido permanente experimental. Un co-políme--

plástico prometedor para el uso en aerosoles. Puede resistir presiones internas altas, así como ataques por muchos-propulsores e ingredientes específicos de estos productos.

FORMAS Y MOLDEADO - TECNICAS

Los plásticos se pueden dividir en dos grupos basándose en su comportamiento al calor: los que son termoplásticos y los termoestables. Lo que caracteriza a los termoplásticos es que están compuestos de moléculas lineales con pocos o ningún enlace cruzado. Como su nombre lo indica, se pueden fundir, dar forma y endurecer repetido número de veces. Ocurre lo contrario con los materiales termoestables; estos consisten inicialmente de moléculas lineales que por calentamiento, forman irreversiblemente una red de enlaces cruzados, dando un producto final duro y fuerte y, en general más resistente al calor que un termoplástico.

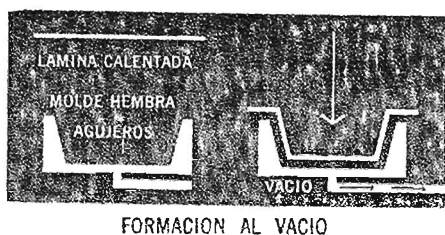
Para la formación de productos terminados se puede procesar el plástico mismo, como en los casos de poliestireno, el polimetilmetacrilato y la película transparente de polietileno. Con más frecuencia, sin embargo, los plásticos son modificados en un paso inicial de su procesamiento por la adición de plastificantes, cargas, colorantes y pigmentos. Estos les dan las propiedades deseadas para usos específicos o sirven de ayuda en un proceso ulterior.

mejorar la capacidad de procesado, para aumentar la plasticidad y flexibilidad, y para proteger al producto terminado contra la humedad y la degradación química.

Las cargas se agregan generalmente para mejorar las propiedades físicas y mecánicas. Entre los más usados figuran el asbesto, la mica, el corcho, las fibras de algodón y de vidrio, los carburos metálicos y el grafito.

Los colorantes y pigmentos se agregan para dar color al producto final que muchas veces ayudará a proteger el medicamento de la luz. Muchas veces los pigmentos sirven a la vez como carga.

A continuación se observan diagramas que ilustran seis métodos comunes para transformar plásticos en útiles productos terminados.



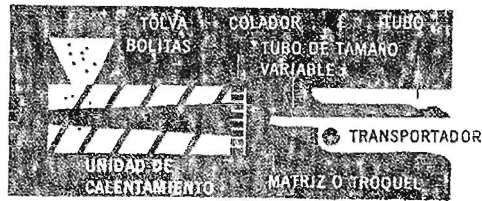
En el termoformado o formado al vacío, el proceso comienza con hoja de plástico que son calentadas hasta ablandarlas, luego se colocan sobre un molde y son acoplados por vacío al molde hasta que el plástico toma su forma.



En el moldeo para soplado, un tubo de plástico calentado es encerrado en un molde de inflado con aire hasta que adquiere la figura del molde.

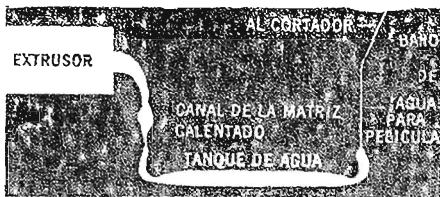


En el moldeo por inyección, las bolitas de plástico son calentadas hasta que se ablandan. El material fundido es forzado mediante presión a pasar a un molde cerrado frío.

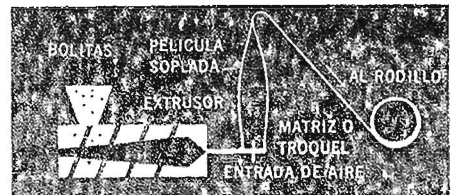


EXTRUSION

En el proceso de extrusión que es continuo, el plástico fundido alimenta continuamente una matriz de la forma deseada.



EXTRUSION EN LAMINA



EXTRUSION EN TUBO

En esta parte se muestran dos variaciones de este proceso. El diagrama del proceso de películas -- transparente y el de soplado.

El envase así moldeado debe ser de llenar ciertas normas de tipo general algunas de ellas son las siguientes:

- a) Siempre que sea posible se han de evitar cantos y esquinas agudas.

Es un principio de validez general para los plásticos, el diseñar artículos lo más redondo posible, que en casi todos los casos corresponden también al gusto moderno así como a la utilidad y que sean fáciles de limpiar, ya que los cuerpos huecos se obtienen por un procedimiento de dilatación, es lógico no dificultar este procedimiento por pasos abruptos o canales agudos.

- b) La acumulación del material se ha de evitar en todo lo posible.

La distribución del material a lo largo de un cuerpo hueco está determinado por las dimensiones de la matriz y las relaciones de soplado. Se ha de prever que el cuerpo soplado se puede dilatar sin mas dificultades que las inevitables, por ejemplo entalladuras.

- c) La velocidad de enfriamiento del material ha de ser lo más uniforme posible en todos los lu

gares del cuerpo hueco.

- d) La superficie del molde y la ventilación del mismo determina de modo fundamental la calidad superficial del envase y por lo tanto han de ser diseñados adecuadamente desde el punto de vista técnica.
- e) Los tapones al ser enroscados no han de ejercer tensión sobre los hombros de la botella.

Todas estas reglas ayudan a evitar en lo posible la deformación del envase que se proyecta en una garantía para el consumidor.

METODO DE EVALUACION DE LOS PLASTICOS

El Químico Farmacéutico necesita conocer la composición exacta del envase que utilizará para su producto y las interacciones que pueden existir, entre éste y la droga a envasar, de ahí la importancia de efectuar algunas -- evaluaciones que le proporcionen la información que necesita.

Estas evaluaciones pueden efectuarse a tres niveles:

- a) Un estudio acerca de la materia prima
 - b) Pruebas a efectuarse sobre la constitución del envase.
 - c) Pruebas acerca de la compatibilidad droga-plástico.
-
- a) Esta prueba incluye la identificación de las sustancias usadas en la preparación del polímero, identificación de las impurezas que pueda tener el polímero debido a su proceso de preparación. Investigación del grado de toxicidad del polímero y de las impurezas que contiene. Estas pruebas generalmente las proporciona el-

b) Debemos de considerar siempre que el envase terminado no está constituido unicamente de un polímero específico. Porque para llegar a obtener el envase acabado ha sido necesario someter el polímero a un tratamiento de aditivos y algunos colorantes necesarios que dan por resultado una fórmula característica para el envase formado sobre el cual hay que efectuar cuidadosas -- evaluaciones que servirán para conocer la composición química del envase.

El proceso que se sigue corrientemente es:

- 1o. Determinación del peso molecular del polímero obtenido por el método del viscosímetro de Ostwald.
- 2o. Pirrolisis.
- 3o. Cromatografía de gases.
- 4o. Espectro Infrarrojo.

Estas pruebas acompañan al envase que se elige.

En esta etapa es donde el Farmacéutico comienza sus análisis para definir si es conveniente el uso de ese

Pruebas para detectar la presencia de sustancias tóxicas en el envase.

Estas pruebas se efectúan en base a los eluyentes del plástico; utilizando como eluyente los solventes más comunes en la elaboración de las distintas formas farmacéuticas.

Entre ellas tenemos:

- 1o. Solución 0.9 gr. % de cloruro de sodio en --
agua
- 2o. Solución 5 % de alcohol en agua.
- 3o. Aceite de Sesámo o de algodón.
- 4o. Polietilen glicol 400.

Procedimiento.

Para la muestra de cloruro de sodio en agua se pone en contacto el envase con la solución por espacio de una hora a una temperatura de 121°C si no resiste esta -- temperatura la extracción se realiza a una temperatura de 50°C durante 24 horas. La muestra obtenida es inyectada en una cantidad de 10 cc. intramuscularmente en conejos, albinos, sanos tomando uno como patrón al cual solo se le

va durante una semana el comportamiento de los conejos para deducir si la muestra inyectada ha ocasionado síntomas de toxicidad.

Para la obtención de la muestra alcohólica necesitamos poner en contacto el envase con una solución alcohólica al 5 % en un aparato de Soxhlet durante 24 horas y luego usar el eluyente para las pruebas. El procedimiento a seguir es idéntico al realizado con la solución salina.

Para la obtención del eluyente a base de aceite de algodón y polietilen glicol se utiliza la misma técnica que detallamos para la obtención de la muestra con una solución salina la muestra así obtenida se inyecta intraperitonealmente para observar las reacciones de los animales.

Cuando se ha comprobado que el envase no produce toxicidad alguna se considera elegible para ser utilizado en el empaquetamiento de drogas.

El siguiente paso en el estudio de la disponibilidad del envase es encontrar el método apropiado de lograr su esterilización.

Las técnicas de esterilización más empleadas son:

Esterilización por Autoclave.

Esta se verifica a una temperatura de 121°C .

Algunos envases resisten esta temperatura es decir no se destorsionan ni derriten; podía creerse entonces que esta es la vía de esterilización adecuada pero hay que -- efectuar una prueba más concluyente y esta consiste en tomar una muestra del agua de esterilización y analizarla para ver si el plástico no ha sufrido degradación alguna, este proceso puede efectuarse mediante cromatografía en capa fina que detecta partículas muy pequeñas originadas por degradación del plástico o mediante la implantación intramuscular del agua de esterilización en conejos que nos dirá - si existen sustancias capaces de dar reacciones tóxicas.

Si estas pruebas resultasen negativas se acepta el método como el que debe utilizarse, pero si por el contrario las pruebas fuesen positivas sería necesario recurrir a otros métodos de esterilización.

Método de Esterilización a Temperaturas entre $50-60^{\circ}\text{C}$ por-Espacio de una Semana.

agua que se mantiene a una temperatura constante entre 50-60°C durante siete días este método es usado por los Laboratorios IQSA para la esterilización de los frascos utilizados en la administración de sueros. Este método es muy discutido pues se duda en obtener una adecuada esterilización pero en la práctica ha dado tan buenos resultados que ningún frasco de suero esterilizado por éste método ha sido rechazado.

Esterilización Utilizando Sustancias Químicas.

Este método es muy utilizado hoy en día y la esterilización generalmente se realiza usando óxido de etileno, presenta el inconveniente que el plástico puede absorverlo y no existe en nuestro medio una manera para detectar que cantidad de este es absorbido ni tampoco se puede determinar que tiempo puede ser retenido por el envase. Informes recientes dados por la Universidad de Connecticut indican que ciertos plásticos pueden retener pequeñas concentraciones del óxido de etileno empleado aún después de varios meses de almacenaje y es capaz de reaccionar con la droga -- que se envasa.

En este método los envases son sometidos a cierto grado de radiación pero se ha comprobado que en muchos ca sos se altera la composición del polímero por ejemplo: --- cuando se utilizaba la radiación para la esterilización - de jeringas plásticas, estas se volcían muy quebradizas, - en comparación con otras jeringas fabricadas con el mismo material pero esterilizadas por otros métodos. Después - de muchos estudios se comprobó que la radiación era capaz de aumentar el número de cadenas cruzadas en el polímero-- y por lo tanto cambiaba la constitución del mismo. Desde entonces la esterilización por radiación se verifica con- muchas reservas.

Hemos comprobado que las jeringas descartables - de venta muy común en las farmacias, fabricadas con mate- riales poliméricos resisten tres esterilizaciones sucesi- vas sin deteriorarse y sin que ocurra degradación alguna.

Relativamente poco se sabe en cuanto a los efec- tos que tendría la esterilización repetida en la estabili- dad del envase, pero si podríamos decir que el número de- esterilizaciones que se puedan verificar en él, es reduci- do y que influye grandemente la sustancia que estuvo enva- sada en él.

Anteriormente hemos señalado una serie de incompatibilidades entre droga y plásticos. Accidentalmente comprobamos la absorción de la droga por el plástico. -- Trabajando con un recipiente plástico que había contenido N T Z (Neosinefrine) y otro que había contenido Xilocaína para obtener el eluyente y comprobar si el plástico desprendía alguna sustancia tóxica que pudiera observarse -- por la reacción de toxicidad en los conejos encontramos -- para sorpresa nuestra que los animales presentaron las -- reacciones características de la droga, que había sido envasada en el recipiente del cual habíamos tomado el eluyente.

C O N C L U S I O N E S

La mayor preocupación del Farmacéutico es dar al consumidor un producto que conserve su calidad por el -- tiempo estipulado en el envase y para esto es necesario:

Trabajar las compatibilidades entre la droga a - envasar y el plástico desde todos los ángulos posibles, - hasta establecer mediante métodos físico-químicos y biológicos las interacciones que pudiesen ocurrir, la manera - de corregirlos y si esto no fuese posible trabajar incan- sablemente hasta encontrar la fórmula plástica necesaria- para el envase de su producto.

Si la forma del producto es sólida la búsqueda-- del envase es más simple, los métodos menos complicados - pues son muy pocas y más fáciles de detectar las reacciones que pueden ocurrir entre el producto y el plástico;- pero si la dosis es líquida debe dirigirse la atención -- principalmente hacia la permeabilidad del solvente usado- a travez del plástico. El problema mayor es cuando el -- producto a envasar es un parenteral ya que aquí las micro- cantidades juegan un papel muy importante y donde las pruebas deben ser verificadas con la mayor exactitud para en-- tregar un producto que garantice al consumidor la calidad-

En nuestro medio la industria farmacéutica utiliza generalmente polietileno de alta densidad ya que este material cumple las exigencias mínimas requeridas y podemos obtener una gama completa de pigmentos que ayudan a elaborar un recipiente más estético y a la vez protegen al producto del clima tropical traduciéndose esto en una protección más para la droga.

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

1. BABOR e IBARZ - Química General Moderna, Editorial Ma
rín S. A. 1963.
2. CHEMICAL ABSTRACTS - Vo. 55 p. 304, 1961.
3. DRUG AND COSMETIC INDUSTRY - abril, mayo, junio 1968.
4. JOURNAL OF CHEMICAL EDUCATION - Vol. 1, enero 1965.
5. KIRK, Othemer, Enciclopedia de Tecnología Química, --
Vo. 12 p. 571 - 77.
6. REMINGTON'S - Pharmaceutical Sciences - Trigesima Edi
ción 1965.
7. STILLE, Jalmk - Introduction to Polymer Chemistry - -
John Wiley and Sons Inc. Nw. York, --
London 1962.