

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

" ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD AL VAPOR DE AGUA DEL MATERIAL DE
EMPAQUE PRIMARIO FLEXIBLE EMPLEADO EN LA INDUSTRIA
FARMACÉUTICA NACIONAL "

TRABAJO DE TESIS

PRESENTADO POR:

MARINA DAYSI ALVARENGA DE MARTÍNEZ

PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN

QUIMICA Y FARMACIA

AGOSTO 1979

San Salvador,

El Salvador,

Centro América



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR (a.i.)

Lic. José Luis Argueta Antillón

SECRETARIO (a.i.)

Lic. Oscar Armando Acevedo Velásquez

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANO

Dr. Atilio Avendaño Juárez

SECRETARIO

Dra. Luz Martínez de Miralda

A G R A D E C I M I E N T O S

Al Lic. Oscar Armando Pérez Martínez, quien tuvo a su cargo la Asesoría y Supervisión de este trabajo.

A los Laboratorios Bayer de Centro América, en especial a su Gerente de Producción Lic. Enrique Anibal Méndez, por su valiosa colaboración para la realización de este trabajo.

Al Ing. Ricardo Pérez Vega, Gerente de Producción de CELPAC División de Cajas y Bolsas, quien me brindó constantemente su ayuda.

JURADO CALIFICADOR

Dra. Margarita Pérez de Ibarra

Dr. Franklin López y López

Ing. Gustavo Nery Iraheta

INDICE GENERAL

Pag.

INTRODUCCION 1

CAPITULOS

I PARTE TEORICA 3

A. DESARROLLO DEL EMPAQUE 3

1. Introducción 3

2. Historia 4

3. Características 5

4. Materiales 6

5. Cubiertas, tipos y funciones 6

B. DESCRIPCION DEL MATERIAL DE EMPAQUE 8

PRIMARIO FLEXIBLE

1. Aluminio 9

2. Celofanes 13

3. Sarán 16

4. Polietileno 17

5. Papel 18

6. Adhesivos 20

C. ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD 22

1. Permeabilidad del exterior al interior 22

	pag.
2. Permeabilidad del interior al exterior.	24
3. Pruebas aceleradas	24
D. CONCEPTOS IMPORTANTES	25
1. Humedad	25
a) Influencia de la humedad	27
2. Fenómenos de Superficie	27
a) Adsorción	27
b) Adsorción de gases por sólidos	29
c) Tipos de adsorción	30
II PARTE PRACTICA	32
A. METODO EMPLEADO PARA DETERMINAR EL EQUILIBRIO DE HUMEDAD	32
B. MATERIALES- REACTIVOS Y EQUIPO EMPLEADO	33
C. PROCEDIMIENTO A SEGUIR PARA REALIZAR LAS CURVAS DE CALIBRACION DE LA SUSTANCIA ADSORBENTE A DIFERENTES HUMEDADES RELATIVAS Y TEMPERATURA	36
D. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCION DE GRAFICAS ADSORCION/TIEMPO DEL MATERIAL ENFOLIADO	37
E. REPRODUCCION DE LAS CONDICIONES CLIMATOLOGICAS A QUE ESTAN SOMETIDOS LOS MATERIALES DE EMPAQUE	39

	<u>Pag.</u>
F. CONTROL DE CALIDAD	39
G. CURVA DE AJUSTE Y METODO DE MINIMOS CUADRADOS	41
H. AREAS DE SUPERFICIE DE LOS FOLIOS	42
III OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES	45
A. OBSERVACIONES	45
B. CONCLUSIONES	47
<u>A N E X O S</u>	48
A. LISTA DE GRAFICAS, TABLAS Y FIGURAS	48
1. Gráficas de variación de humedad relativa con la temperatura	49
2. Tablas y gráficas de adsorción tiempo.	52
3. Tablas de Permeabilidad	80
4. Tablas de humedad relativa y temperatura	82
5. Figuras de:	
a) Higrógrafo	83
b) Desecador	84
c) Folia	85
BIBLIOGRAFIA	86

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo expone un estudio de la permeabilidad al vapor de agua del material de empaque primario flexible, comunmente empleado en la industria farmacéutica, para productos sensibles a la humedad con el objeto de analizar el comportamiento real de dichos materiales ante las condiciones climatológicas.

Con el objeto de adaptar este estudio a la realidad salvadoreña fue necesario, por una parte, visitar laboratorios farmacéuticos nacionales para constatar los sistemas de empaque, factibilidad de adquisición y mayor uso de los materiales de empaque primarios flexibles y por otro lado, avocarnos al Servicio Meteorológico Nacional para obtener información actualizada de los rangos de variación que experimentan los parámetros ; temperatura y humedad en nuestro país, durante todo el año; de esta manera, se estableció un mayor criterio para la planificación y desarrollo del presente trabajo.

Dada la importancia que representa una buena escogitación del material de empaque, tanto para asegurar una buena acción farmacológica del producto como del prestigio mismo de la Compañía que lo elabora, se considera que las principales colaboraciones que el presente estudio aporta a la Industria Farmacéutica Nacional son:

- a) Elaboración de tablas de permeabilidad real de los Celofanes y Aluminios revestidos a diferentes condiciones de humedad y

- b) Establecimientos de tiempos máximos de eficiencia de estos em
paques primarios flexibles en condiciones ambientales nacional
es.

Como consecuencia de lo anterior, se logra que existan alternativas de excogitación de empaques, lo cual da oportunidad a una evaluación para estudiar reducción en los costos.

El presente estudio da la pauta para futuros trabajos en los que se trate de integrar calidad de empaque, reacción ante condiciones climatológicas propias de nuestro país y eficiencia de la acción farmacológica del producto.

I - PARTE TEÓRICA

A. DESARROLLO DEL EMPAQUE

1. INTRODUCCION:

El empaque es el uso de envases, cajas, recipientes y los componentes que intervienen en su decoración o rotulación que tengan como función: proteger, contener, identificar y facilitar el uso de productos. En la actualidad, todo manufacturero requiere materiales de empaque en alguna fase de la producción o distribución.

La función del empaque requiere de una habilidad especializada, maquinaria y facilidades para producir empaques que reúnan una o más de las exigencias básicas. Estas son:

Protección: el empaque debe proteger los contenidos de su medio ambiente durante condiciones anticipadas y períodos de uso.

Utilidad: Debe contribuir al uso más efectivo y conveniente de almacenar y dispensar el producto.

Motivación: Debe contribuir la apariencia a inspirar confianza en el consumidor.

Eficiencia: Significa encontrar empaques que producirán el número más grande de ventas en un nivel aceptable de costo de empaque.

2. HISTORIA:

Los diversos tipos de empaque que observamos a través de la historia reflejan las necesidades de cada época, se improvisaron o desarrollaron recipientes para satisfacer las necesidades especiales de las tribus nómadas y mercaderes. Los antecedentes de algunos modernos recipientes, tales como botellas de vidrio y ciertas prácticas de empaque, al igual que las rotulaciones son muy antiguas. Marcas, firmas, símbolos y sellos fueron empleados para los primeros productos involucrados en el comercio.

Hasta fines del siglo XVII la hechura de empaques fue esencialmente considerada una destreza o un arte. A fines del siglo XIX comenzó la producción mecanizada de los diferentes recipientes.

A principios del siglo XX comenzó la introducción del linotipo, fotograbado, impresión en color, procesos de artes gráficas adicionales que ayudaron a completar la hechura de los recipientes con una efectiva decoración de ellos y de esta manera nacen los métodos modernos de empaque posible.

Con la introducción del papel kraft, celofán, folios de aluminio, se sientan las bases para una nueva era conocida como del "empaque flexible". Esto dio la pauta para el desarrollo de nuevos materiales tales como el polietileno, poliéster, polypropileno, materiales recubiertos o laminados. A partir de esta fecha, hasta la actualidad, el empaque

dad. Lo anterior nos coloca en nuestra era llamada "de la conveniencia del empaque".

3. CARACTERISTICAS:

Terminada su fabricación, los medicamentos deben ser empacados. Se presentan los siguientes problemas:

- a) El empaque tiene que ser desarrollado para el fin previsto. Esto significa p.e. que sustancias sensibles a la humedad deben ser empacadas de tal modo, que no pueda penetrar la humedad en ellas.

Para diseñar un material de empaque, debe considerarse lo siguiente:

El material de empaque a usarse no debe modificar al medicamento.

El empaque terminado debe proteger al medicamento contra el deterioro y la suciedad.

- b) El material de empaque (respectivamente el empaque) debe tener:

- Una forma adecuada
- Medidas que estén dentro de los límites fijados
- Una calidad constante y una estabilidad adecuada

- c) El empaque debe:

- Informar sobre la composición y la indicación del medicamento
- Facilitar una clara diferenciación entre las distintas formas

- Ser fácil de estibar y de almacenar

4. MATERIALES:

Los materiales básicos de empaque son: papel, papel de cartón, celofán, aluminio, madera, textiles y la familia de los plásticos. Estos son procesados o fabricados a empaques flexibles, semirígidos y rígidos, ya sea en forma tradicional o convencional.

Todos los empaques involucran algún tipo de sellado y requieren identificación de contenidos y esto generalmente significa algún tipo de impresión directa; este elemento llamado diseño del empaque, tiende a ser cada vez más importante.

5. CUBIERTAS DE EMPAQUE: TIPOS Y FUNCIONES:

Las cubiertas para materiales de empaque flexible continúan incrementando en tipos así como en usos finales. Enfocamos los diferentes tipos de cubierta desde el punto de vista de su formulación y manufactura. Las nuevas cubiertas tienden más que todo a suplementar más que a reemplazar los tipos ya existentes.

Mientras el propósito básico de las cubiertas protectoras en la protección, ellas también tienen una función material, la cual opera a cambiar o adoptar las características fundamentales del material de que está formada a una función más específica. Las funciones protectoras de las cubiertas de empaque incluyen la acción de la barrera -

contra:

- Agua
- Vapor de agua
- Gases
- Cambios de olor y sabor
- Grasas y aceites
- Alcalis y ácidos
- Solventes orgánicos

Las funciones materiales de una cubierta proveen:

- Sellado al calor
- Apariencia visual (lustre, brillo y claridad)
- Durabilidad

Así, cuatro grupos fundamentales de materiales de cubiertas protectoras para empaque son: ^{1/}

- Cubiertas cerosas
- Cubiertas de tipo solvente
- Cubiertas extruidas (film plásticos)
- Cubiertas de emulsión

Las Cubiertas Cerosas , son el tipo más antiguo de cubiertas, se pueden clasificar en tres clases: a) las ceras 100% parafinadas, b) ceras con parafina refinada modificada, c) Holt mels.

^{1/} Smith J., Modern Packaging. Vol. 40, N.Y., 1967

Dentro de las cubiertas del tipo solvente se encuentran los copolímeros de vinilo, los cuales tienen buena resistencia a las grasas. Los vinilos no son altamente cubiertas impermeables. Están siendo desarrollados para que alcancen una mejor resistencia al vapor de H_2O que los tipos de Nitrato de Celulosa.

Las cubiertas extruidas . Entre éstas están los folios plásticos (polietileno, polipropileno nylon). El aspecto fundamental de estas cubiertas es que hace posible el uso de folios delgados de materiales.

El Cloruro de Vinilideno o Sarán es el clásico representativo de las cubiertas tipo emulsión; ellas son generalmente aplicadas a un solo lado del sustrato, pero en muchos casos múltiples aplicaciones son necesarias para máxima efectividad. Son del todo resistentes a la transmisión de vapor de H_2O , gases atmosféricos y olores, así como a grasas y aceites.

B. DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO FLEXIBLE.

Billones de libras de folios de empaque son usadas en la actualidad y es predicho por varias fuentes, incluyendo The National Flexible Packaging Assn que el consumo total continuará incrementándose notablemente en los próximos años. La especialización de los mercados es un factor que contribuye notablemente a este crecimiento y en forma paralela los fabricantes desarrollan folios con propiedades que se requieren para que un material de empaque sea más funcional y económico. La producción de folios estructurados está recibiendo

gran atención. Tales folios son producidos por laminación con calor o adhesivo por cubierta y por coextrucción. Las cubiertas están siendo hechas usando el método de fundir en caliente, soluciones de solventes, dispersiones acuosas y extrucción. Nuevos materiales polímeros están constantemente apareciendo en el mercado, los cuales pueden ser usados en cualquiera de los cuatro métodos de cubiertas.

Más fundamental es el desarrollo de copolímeros para dar en folios de estructura simple las propiedades esperadas. Ejemplos son los ionomeros, copolyolefinas, copolyesteres, polypropileno/PVC y Polyolefinas/Poliesteres.

1. ALUMINIO:

Estos folios para empaque vienen en una amplia variedad de medidas de ancho, desde 0.00025 hasta 0.0059 y su temple va desde el blando hasta el duro; siendo su superficie de un color mate opaco hasta llegar al de brillante espejo. ^{1/}

Los usos para el folio en empaques flexibles son muchos y variados, pero pueden caer en dos amplias categorías:

- a) Los folios diseñados para usarse en la parte de afuera y que sirve principalmente como un material decorativo;
- b) Cuando se emplea por la parte de adentro, sirviendo principalmente como un material protector.

Los folios de aluminio frecuentemente se manufacturan con polietileno, dándonos estructuras de alta protección. El folio se encuentra en la parte de adentro, usualmente colocado entre un papel o capa externa y una capa de polimero. Cuando los folios se manufacturan sin polietileno tienden a ser laminaciones adhesivas o cerosas, con barreras más bajas de protección o materiales de tipo decorativo.

Elementos aliados tales como el Magnesio, Manganeso, Cobre, Silicio, Hierro y Zinc son necesarios para que el folio no sea débil ni duro en su manufactura; al respecto, sabemos que el FDA (Food and Drug Administration) regula los porcentajes de estos elementos. ^{1/}

Las principales propiedades de importancia para los manufactureros son: medida, forma, permeabilidad, temple, fuerza y ductibilidad. La condición de superficie es importante, ya sea para el procesado o la apariencia, ya que debe ser receptiva a adhesivos, tintas y cubiertas.

La permeabilidad es una función de la cuenta de los poros. El folio de aluminio al mantener el valor de 0.001" para el espesor tiene una permeabilidad virtualmente de cero al vapor de agua y gases. Las medidas que están comprendidas entre 0.0003 y 0.001" tienen variantes en las cuentas de los poros, lo cual permite alguna permeabilidad al vapor de agua y gases. ^{2/}

^{1/} Smith J., "Modern Packaging". Vol. 40, N.Y., 1967

^{2/} Cellophane Film and Packaging, Paris, 1975.

Otro factor muy importante es que este material de empaque sea claro y se incrementa este reconocimiento porque protege no solamente del efecto de la luz del día, sino también de la luz artificial. La alta reflectividad del folio de aluminio con respecto al calor radiante y a la luz previene la formación de un depósito caliente dentro de un empaque de folio de aluminio. Durante la exposición a la radiación, la temperatura dentro del empaque siempre permanecerá abajo que la del aire que se encuentra afuera. Ningún otro material de empaque flexible posee la propiedad de resistencia simultánea a temperaturas muy altas y muy bajas.

El aluminio no se deteriora con el tiempo, no hay decrecientes en su estabilidad y no llega a ser brillante.

Algunas veces se presentan poros en la parte externa de algunos rollos de folio de aluminio, especialmente en los más delgados. Tales folios cuando se mantienen contra la luz muestran los poros como que si se agrandaran debido a la difracción de la luz. Cada medida muestra que el tamaño promedio de estos poros en los rollos está comprendido entre los valores de 0.00025 y 0.00030 mm², el cual corresponde a un radio de 0.009 a 0.1 mm. También se ha encontrado que los poros de los rollos prácticamente nunca se observan en folios de 0.025 mm de espesor y muy frecuentemente la condición no porosa es ya obtenida aún con los de más pequeño espesor. ^{1/} El efecto de los poros en

^{1/} Smith J., "Modern Packaging", Vol. 40, N.Y., 1967

los rollos es a menudo sobreestimado.

A pesar del hecho que los poros de un folio de aluminio sin cubierta puede ser virtualmente cerrado con una capa de laca fuerte y tomando en cuenta el caso extremo de poros completamente abiertos, uno puede calcular de acuerdo a la Ley de Fick, la posible penetración del vapor de agua en un gradiente de humedad de 90% de humedad relativa del aire a un 0% en el interior. Asumiendo que el número de poros sea de 10^2 x dm. en un folio de aluminio de espesor de 0.009 mm. se considera un producto absolutamente vendible; sin embargo, los folios muestran frecuentemente una cantidad mucho más pequeña de poros.^{1/}

Es ventajoso y aconsejable que para decrecer la permeabilidad de los folios de plástico al vapor de agua, es necesario una cobertura total (laminación) con folios de aluminio.

Los empaques en forma de bolsas planas que se encuentran selladas son a menudo usados para empaclar productos higroscópicos; para esto el material de empaque consiste en folios laminados de aluminio y papel blanqueado con papel sulfito. Para manufacturar estas bolsas y darles a ellas un adecuado sellado al aire, un folio termoplástico es requerido en la parte de adentro de la bolsa, puede ser cubierto con laca sellable al calor. Para una mejor protección contra la permeabilidad al vapor de agua la cubierta más interna puede consistir básicamente de Cloruro de Polivinilo o Polietileno. La estructura del material -

de la bolsa puede estar diseñado en dos ordenes diferentes; el primero sería folio de aluminio en la parte externa, papel y cubierta termoplástica interna; para el segundo sería de papel en la parte externa, folio de aluminio y cubierta termoplástica interna.

En la primera estructura, la cubierta interna está inmediatamente - aplicada sobre el papel. El papel es un filtro poroso, el cual siempre tiene una cierta capacidad adsortiva; la humedad puede entrar de las orillas y debido a una acción capilar del usualmente papel volu- minoso, esta puede penetrar al interior de la bolsa. Solamente una - muy densa cubierta interna termoplástica de suficiente espesor puede prevenir esto. A este respecto, la segunda estructura es notablen- te más formal, sin embargo, la acción capilar ocurre en el papel de más afuera y la humedad adsorbida no puede penetrar al interior de - la bolsa debido a la barrera del folio de aluminio. Esta estructura formal tiene la ventaja que bastarán capas internas termoplásticas - ligeramente más delgadas. La única desventaja que presenta la estruc- tura anterior es que el folio de aluminio no es visible desde el la- do de afuera, lo cual es lamentable desde el punto de vista de atrac- ción visual.

2. CELOFANES:

Son materiales que requieren de una tecnología compleja para su manu- factura. Estos son materiales derivados de la pulpa de madera, celu- losa regenerada.

Entre las propiedades y características que mantienen al celofán como un buen empaque están la de poseer una transparencia brillante, cualidad uniforme en la maquinaabilidad, lo cual es conveniente para producir empaques a altas velocidades y por último que su costo es relativamente económico.

Los constituyentes primarios de estas cubiertas caen dentro de las siguientes cuatro categorías: nitrocelulosa, cloruro de polivinilideno, copolímeros de vinilo y polietileno.

El celofán es una capa de celulosa higiénica, inocua, el cual da una completa seguridad al que lo usa; producto sano y natural de origen vegetal. Sirve como base para una variedad de cubiertas, las cuales están siendo constantemente incrementadas. El celofán actúa como un componente en la manufactura de laminados, en asociación con la mayoría de empaques flexibles. Su habilidad para combinarse con otros materiales para formar laminados, abrió nuevos mercados y así permitió el desarrollo de tipos de folios para laminación. Estas cubiertas están formuladas con una variedad de materiales para obtener las propiedades necesitadas para usos finales específicos en los folios acabados. Los productores de celofanes generalmente identifican estos tipos por letras, tales como E, M, S, K, L.

Los celofanes recubiertos con Nitrocelulosa son permeables a la humedad, por lo tanto, no puede ser usado en empaques especiales para el trópico. No obstante, mediante un laqueado adicional, puede hacerse menos permeable a la humedad. Celofán es una marca registrada, pero

se usa para caracterizar un grupo de materiales de empaque sintético. En el mismo sentido se habla del "celofanado" y de máquinas "celofanadoras".

Celofán con cubiertas de Sarán:

Están especificados para aplicaciones en las cuales se necesita una superior apariencia y protección a la humedad, control máximo de transmisión de gas y aromáticos. Las propiedades protectoras impartidas por esta cubierta son virtualmente inalterables por plegamientos y abrasión normal. Este polímero es casi totalmente resistente a los aceites, grasas y gases; estos celofanes ofrecen los mejores folios flexibles para la retención de esencias aromáticas volátiles que son vitales para el sabor y aroma.

Copolímero de Vinilo con cubierta de Celofán:

Es el más nuevo de los tipos básicos, son una nueva categoría muy importante de material de empaque flexible. El folio tiene una excelente apariencia incluyendo una superficie brillante y buena adhesión a las tintas.

No sellará a folio con cubierta de Nitrocelulosa.

Celofanes con cubiertas de polietileno:

Tienen una durabilidad superior, es fuerte y permite extremadamente la hermeticidad al contorno de las envolturas.

3. SARAN:

(Cloruro de Polivinilideno) están especificados para aplicaciones en la que se requiere una superficie superior de protección de humedad o un máximo control de transmisión de gas. Las propiedades protectoras impartidas por esta cubierta son virtualmente inalteradas por estrujamiento, abrasión normal o maquinaeabilidad.

Las fibras del Sarán son bien conocidas por sus cualidades protectoras, así como por su resistencia química, fuerza, brillantez y claridad. El nombre del Sarán se aplica a una familia de resinas termoplásticas no comunes basadas de cloro y etileno. El folio de Sarán es un copolimero de Cloruro de Vinilideno y Cloruro de Vinilo. La cantidad de este último determina las propiedades anteriores y las características del sellado al calor. La adsorción de humedad del folio es insignificante en estados de almacenamiento en condiciones normales. - El Sarán es una excelente barrera contra el gas, así retarda la rancidez y extiende la vida en los estantes de muchos productos. Su resistencia química a los ácidos minerales diluidos y concentrados con la excepción del Acido Nítrico y Sulfúrico concentrados es excelente; también presenta una buena resistencia a la mayoría de solventes orgánicos y alcalinos con la excepción del Hidróxido de Amonio. Los folios de Sarán pierden algo de su flexibilidad a bajos grados de temperatura. La humedad no es un factor que influye en su almacenamiento. Es resistente al calor de humedad a temperaturas tan altas como 150°C. La letra "K" es sinónimo de Sarán.

4. POLIETILENO:

El folio de polietileno es claro, inodoro, insípido y químicamente - inerte. Tiene baja permeabilidad al vapor de agua, pero alta al Oxígeno y Gas. Tiene buena dureza y a baja temperatura es durable, pero bajo en tensión y fuerza. El polietileno es también característico - por su alta elongación, pero baja rigidez y pobre a resistir grasas y aceites.

Presenta tres tipos de densidad: alta, media y baja; siendo el de alta densidad el que presenta mejor barrera contra la humedad.

Los aditivos que se emplean aún en pequeñas cantidades con el polietileno son incompatibles. Así, solamente aquellos absolutamente necesarios son usados y en muy pequeñas cantidades.

Entre los aditivos que pueden ser agregados al polietileno incluyen: agentes antiestáticos que reducen el potencial estático, antioxidante para limitar la degradación debida a la oxidación de la cadena polimera, ligeros estabilizadores para aumentar las propiedades externas y pigmentos para folios coloreados. 1/

El folio de polietileno tiene una superficie no reactiva y debe ser tratada antes satisfactoriamente la adhesión de la tinta que puede - ser obtenida. El tratamiento de la superficie puede ser acompañada -

1/ British Cellophane Limited Publicity Serv., Inglaterra, 1975.

con flama abierta, ácido crómico o descarga electrostática.

El folio de polietileno es el de más bajo costo material de empaque transparente. Este factor en combinación con la dureza, flexibilidad y su gran versatilidad de aplicación lo hace un material de empaque muy práctico y todo esto cuenta mucho para su proyectado crecimiento en un futuro.

5. PAPEL:

Es uno de los materiales de empaque más importantes, presentando una base en común en su estructura y es que están hechos de fibras celulósicas enlazadas por un polímero complejo llamado lignina. Para liberar las fibras y convertirlas en papel, la madera se quema con agentes químicos fuertes para degradar y solubilizar la lignina, el producto resultante es llamado pulpa.

El papel es producido en grandes cantidades por dos procesos: kraft o Sulfato y el de Sulfito.

El proceso kraft usa una mezcla de NaOH y Sulfuro de Sodio para remover la lignina. La pulpa producida es de un color café, la cual puede ser blanqueada en un proceso de múltiples etapas para producir un color blancuzco mate o altamente brillante.

El proceso Sulfito, usa una mezcla de Bisulfito de Calcio o Magnesio y Acido Sulfuroso para remover la lignina. La pulpa producida es de

llantez deseada.

Almidones o gomas deben ser aplicadas en la prensa para mantener los tintes. Una cubierta de arcilla puede ser aplicada a la máquina para aumentar la impresión y una cubierta de polietileno extruccionada - puede ser aplicada para aumentar las propiedades protectoras y la sellabilidad al calor.

Muchas características pueden ser construidas del papel; algunas de éstas son inherentes a las fibras de celulosa, otros son obtenidos - con la ayuda de otros materiales. Debido a que es fácil controlar la proporción de adsorción de agua del papel, es posible usar adhesivos de bajo costo para muchas aplicaciones de empaque.

Una amplia variedad de folios de empaque con varios grados de resistencia al vapor de agua son usados en empaque. En algunos casos donde una muy alta resistencia al vapor de agua es requerida, un papel cubierto con polietileno puede ser adicionalmente cubierto con cloruro de polivinilideno.

Si a un papel brillante liso le aplicamos una ligera capa de laca - obtendremos una buena resistencia al vapor de agua. El papel kraft combinado con Sarán presenta una superficie lisa y brillante en su acabado final, excelente barrera a la humedad y sellable al calor.

6. ADHESIVOS:

De acuerdo al material de que están hechos se dividen en cuatro categorías:

- Vegetales
- Animales
- Proteínas; y
- Sintéticos (resinas y latex)

Cada categoría se divide en grupos adicionales de acuerdo a modificaciones hechas en su estructura química o diferencias en formas en los cuales ellos son empleados.

Adhesivos Vegetales: Estos, en su forma comercial son producidos de materias primas de flores y almidones, almidones modificados y dextrinas, gomas naturales solubles en agua solas o combinadas; al mezclarlas con aditivos químicos las propiedades específicas requeridas pueden ser alcanzadas.

Estos adhesivos son usualmente recomendados para combinaciones donde alguna forma del papel es un elemento que está siendo enlazado, la unión producida es invariablemente más fuerte que la fuerza interna del papel por sí mismo.

Los adhesivos vegetales pueden ser modificados con resinas para alcanzar una resistencia mucho mayor al agua, para obtener una mejor adhesión específica a ciertas superficies. Entre los adhesivos vege

tales están las pastas, gomas gelatinosas, dextrinas boratadas y no boratadas y de goma arábica.

Adhesivos Animales: Entre estos se encuentran las colas, colas gelatinosas, colas licuadas, flexibles y las no deformadas. La flexibilidad real en estas colas es obtenida incrementando el contenido de humedad añadiendo materiales higroscópicos. Hay preservativos disponibles para eliminar mohos o putrefacción en compuestos de colas flexibles.

El PH de la mayoría de colas adhesivas están cerca a ser neutras y son solubles en agua.

Adhesivos a base de proteínas: El principal de ellos es el de caseína. Este presenta un enlace que tiene un grado de resistencia al agua superior a las colas de origen vegetal o animal. Son considerados bajos en costos. Comparando con otros adhesivos que proveen enlaces resistentes al agua y vapor de agua, muchos requieren amonio o alcohol como diluyente.

En lo que respecta a adhesión a superficie de plásticos, tintas laqueadas y barnices son mejores que los vegetales y animales. Usualmente el PH es alcalino.

Adhesivos Sintéticos: Entre los principales están las emulsiones de resinas, latex, lacas y activadores de solventes.

Los adhesivos resina emulsión son suplidos en forma líquida y pueden variar desde fluidos hasta pastas duras. Los adhesivos de este tipo tienen una excelente compatibilidad con el Borax o con los comúnmente usados adhesivos de dextrina. Es posible depositar folios termoplásticos sellables al calor de una emulsión después del secado, el folio remanente puede ser sellado al calor a otra superficie impermeable donde puede ser difícil remover el agua bajo una línea de producción ordinaria de secado. Los adhesivos de este tipo son usados frecuentemente para enlazar superficies impermeables como polietileno, celofán y cubiertas de aluminio; estos pueden ser enlazados con adhesivos de base vegetal para impartir una mejor adhesión, resistencia a la humedad y resistencia al folio.

C. ESTUDIO DE LA PERMEABILIDAD.

El problema de la permeabilidad de los empaques exige consideración de varios aspectos, tales como: pasaje de Oxígeno al contenido o pasaje del agua del contenido al exterior y permeabilidad por los fenómenos de adsorción o absorción, difusión al interior del material y de sorción, sea tanto al exterior como al interior. ^{1/}

1. PERMEABILIDAD DEL EXTERIOR AL INTERIOR:

a) Permeabilidad a los Vapores de Agua: La permeabilidad al vapor de agua constituye sobre todo para los medicamentos destinados a

^{1/} Dalesio, H y Helman, A. "Predicción de la Estabilidad de Drogas y Medicamentos". Argentina 1971.

los países tropicales, un gran inconveniente. La gran mayoría de material de empaque presenta cierta permeabilidad que aumenta con la temperatura a pesar de tener las cualidades requeridas por el uso farmacéutico. ^{1/} Por ejemplo, una de las soluciones al problema sería el empleo de complementos; una capa de polietileno disminuye la permeabilidad del celofán; otra consiste en aumentar el grosor del polietileno. "Jaminet", en su trabajo de permeabilidad, constató que a 35 g. centígrados ± 2 disminuye 60% aumentando el espesor 50%. Pero caemos en la pérdida de transparencia que es fundamental para muchos de ellos.

La permeabilidad a los vapores de agua es función de numerosos parámetros: ^{2/}

- Estructura cristalina del polimero
- Grado de higroscopicidad
- Presión de vapor
- Espesor de la lámina.

b) Permeabilidad a Gases: El polietileno es menos permeable que el cloruro de polivinilo a los vapores de agua y es más permeable al oxígeno. ^{3/} Por lo tanto, se puede seleccionar el material del empaque a usar según que se destine o no a sustancias o medicamentos sensibles al Oxígeno.

^{1/} ^{2/} ^{3/} Dalesio, J. y Helman A. " Predicción de la Estabilidad de Drogas y Medicamentos", Argentina, 1971.

2. PERMEABILIDAD DEL INTERIOR AL EXTERIOR:

Numerosas sustancias pueden pasar a través de los materiales plásticos en forma de gas o vapores. Estos vapores reemplazan a la atmósfera del recipiente ejerciendo una presión sobre las paredes que provocan su pasaje. Pueden ser los mismos principios volátiles disueltos en el medicamento.

Este fenómeno que se llama sorción se manifiesta de diferente manera: la absorción, la desorción que está sujeta a una serie de contingencias como presión de vapor, presencia de microporos y sobre todo cabe recordar que la permeabilidad es función de la densidad y la sorción disminuye si la densidad aumenta; ^{1/} esto se justifica plenamente porque una estructura amorfa es en cierto modo floja y por consiguiente permeable; y que la sorción es función de la humedad relativa (la celulosa por sus grupos OH fija más fácilmente el agua). ^{2/}

Estos fenómenos de Sorción determinan una modificación en la concentración del medicamento o una disminución en su eficiencia. En la medida que el material de empaque sea inerte o los principios activos y al excipiente y no haya SORCION puede hablarse de compatibilidad entre el material de empaque y el contenido.

3. PRUEBAS ACELERADAS:

Estas pruebas se realizan básicamente para determinar el efecto del

^{1/} ^{2/} Dalesio, H. y Helman A. "Predicción de la Estabilidad de Drogas y Medicamentos" Argentina 1971

aire (O_2) humedad y luz. Como se dijo anteriormente, la humedad juega un rol muy importante sobre la estabilidad de las formas sólidas y su conservación en los empaques.

El lugar o ambiente en que serán controladas las muestras, deberán tener una temperatura y humedad definida, las pruebas se realizan en estufas o piezas calientes que tengan temperatura controlada.

Las que se usan con más frecuencia son las que siguen en orden decreciente de agresividad.

Temperatura	Humedad (%)
45°C	95
40°C	90
37°C	65
20°C	20 ^{1/}

D. CONCEPTOS IMPORTANTES.

1. HUMEDAD:

Debido a la existencia general de vapor de agua en gases de todas -- las clases se define el término de humedad como el peso de agua por unidad de peso de gas exento de humedad. ^{2/}

^{1/} Dalesio, J. y Helman A. "Predicción de la Estabilidad de Drogas y Medicamentos, Argentina, 1971.

^{2/} Watson, K.M. "Principios de los Procesos Químicos", Tomo I, España, 1964.

Este término puede tener distintos significados.

Humedad absoluta es la relación entre el peso de vapor y el aire (o gas) contenidos en una masa de aire húmedo . ^{1/}

Humedad molar es la misma relación aplicada a los números de moles.^{2/}

Humedad relativa. Para definir este término enfocaremos primeramente el significado de saturación relativa, como la relación en tanto por ciento entre la presión parcial del vapor y la presión de vapor del líquido a la temperatura a que se encuentra. ^{3/} La saturación relativa presenta también las siguientes relaciones:

La relación del tanto por ciento del vapor en volumen al tanto por ciento en volumen que habría si el gas estuviese saturado a la temperatura y a la presión total a que se encuentra.

La relación entre el peso de vapor por unidad de volumen de la mezcla y el peso por unidad de volumen presente a saturación, a la temperatura y a la presión total a que se encuentra. Cuando el vapor -- que se está considerando es agua, la saturación relativa se convierte en humedad relativa.

$$\text{Humedad relativa} = \frac{P_v}{P_g}$$

^{1/2/} ^{3/} Watson, K.M. "Principios de los Procesos Químicos" , Tomo I, España, 1964.

donde: P_v = presión parcial del vapor tal cual existe en la mezcla

P_g = presión de saturación del vapor a la misma temperatura.

a) Influencia de la Humedad:

Uno de los factores que pueden acelerar la degradación de la droga, aparte de la temperatura, es la humedad. Esta suele ser un factor muy importante. Es conocido el efecto deletéreo que produce en los antibióticos, especialmente los del tipo de las penicilinas que tienen su ciclo lactámico muy sensible a vestigios de humedad. La influencia del empaque es fundamental al respecto. La influencia de la humedad sobre la velocidad de reacción depende directamente de la temperatura, la cual acelera en la gran mayoría de los casos todas las reacciones provocadas por aquella.

2. FENOMENOS DE SUPERFICIE:

Sólidos, líquidos y soluciones exhiben muchas propiedades, las cuales pueden ser explicadas solamente en términos de la acción de sus superficies. Estos incluyen superficie y tensión interfacial, adsorción, la difusión de los líquidos sobre las superficies, folios de superficie insoluble y la activación catalítica de varias superficies sólidas para muchos tipos de reacciones químicas.

a) Adsorción:

La atención ha sido dirigida ya al hecho que las fuerzas moleculares en la superficie de un líquido están en un estado de desequi-

librio o insaturación. Lo mismo en la superficie de un sólido, - donde las moléculas o iones en la superficie de un cristal no tienen todas sus fuerzas satisfechas por unión con otras partículas. Como un resultado de esta insaturación, superficies sólidas y líquidas tienden a satisfacer sus fuerzas residuales por una sobreatracción y reteniendo sobre sus superficies gases o sustancias disueltas con las cuales ellas están en contacto. Este fenómeno de - concentración de una substancia sobre la superficie de un sólido o líquido es llamado adsorción. 1/ La substancia así atraída a una superficie es dicha a ser la fase adsorbida, mientras que la substancia a la cual es unida es el adsorbente.

La adsorción debe ser cuidadosamente distinguida de la absorción. En el último proceso una substancia no es solamente retenida sobre la superficie, sino que pasa a través de la superficie hasta llegar a ser distribuido por todo el cuerpo de un sólido o líquido. Así, el agua es absorbida por una esponja o vapor de agua es absorbido por cloruro de calcio anhidro para formar un hidrato; - pero Acido Acético en solución y varios gases son adsorbidos por carbón. Pero cuando la duda exista que si un proceso sea una - verdadera adsorción o absorción, el término sorción es algunas veces empleado. 2/

1/ 2/ Maron S. y Prutton C. "Principles of Physical Chemistry". New York, 1967.

b) Adsorción de Gases por Sólidos:

No obstante, es probable que todos los sólidos adsorban gases en alguna extensión. Adsorción como una regla no es muy pronunciada al menos que un adsorbente posea una gran superficie para una masa dada. Por esta razón, la Sílica gel y carbones obtenidos de varias fuentes, tales como la madera, huesos, conchas de coco y lignito, son particularmente efectivos como agentes adsorbentes. Estas substancias tienen una estructura muy porosa y con su gran superficie expuesta pueden tomar apreciables volúmenes de varios gases. La extensión de adsorción puede así ser incrementada activando los adsorbentes en varias formas.

La cantidad de gas adsorbido por un sólido depende de la naturaleza del adsorbente y gas que está siendo adsorbido, el área del adsorbente, la temperatura y la presión del gas.

Como se espera, un incremento en el área de superficie del adsorbente incrementa la cantidad total del gas adsorbido. Puesto que el área de superficie de agentes adsorbentes no puede ser siempre determinada rápidamente, la práctica común es emplear la masa de adsorbente como una medida de la superficie aprovechable y expresar la cantidad de adsorción por unidad de masa de agente adsorbente usado.

En adsorción un verdadero equilibrio es establecido entre el gas en contacto con un sólido y el gas sobre la superficie; por ejem-

plo, para un gas dado y adsorbente, la extensión de adsorción bajo cualquier condición de temperatura y presión es definido y reproducibile. Al igual que todo equilibrio, el proceso de adsorción es fuertemente afectado por la temperatura.

c) Tipos de adsorción:

El estudio de la adsorción de varios gases sobre superficies sólidas ha revelado que las fuerzas que operan en la adsorción no son las mismas en todos los casos. Dos tipos de adsorción son generalmente reconocidas llamadas, física o adsorción de Van-der - Waals y la química o adsorción activada. ^{1/} La adsorción física es caracterizada por bajos calores de adsorción y por el hecho - que el equilibrio de adsorción es reversible y se establece rápidamente.

Las fuerzas responsables para este tipo de adsorción son las de Van-der Waals.

Por otra parte, la adsorción química se acompaña por cambios mucho más altos en calor, esto permite una más firme adhesión del gas a la superficie. Como estos calores son del mismo orden de magnitud como aquellos involucrados en reacciones químicas, es - del todo cierto que la adsorción consiste de una combinación de moléculas de gas con la superficie para formar un compuesto de superficie.

Muchos casos de adsorción no son ni de un tipo ni del otro, pero sí una combinación de ambos.

Algunos sistemas muestran adsorción física a bajas temperaturas y quimisorción, cuando la temperatura es incrementada.

En general, la adsorción química es más específica en naturaleza que la física y se encuentra solamente donde hay tendencia hacia la formación de compuesto entre un gas y un adsorbente.

II - PARTE EXPERIMENTAL

A. MÉTODO EMPLEADO PARA DETERMINAR EL EQUILIBRIO DE HUMEDAD.

METODO ESTATICO:

En este método el material es expuesto a un aire que no está en movimiento, mantenido a una humedad y temperatura fijada hasta que el producto alcanza su valor de equilibrio de humedad.

Un sistema usado para este propósito es una cámara cerrada como un desecador, el cual es llenado con una solución que puede mantener una presión de vapor de agua fijada o una humedad relativa en un espacio de aire cerrado cuando lo mantenemos a una temperatura especificada.

La sustancia test es colocada sobre una bandeja y llevada a permanecer ahí hasta que el sólido llegue a un peso constante. Se obtienen gráficas que relacionan los miligramos de agua adsorbidos contra el tiempo.

Este método estático se puede acelerar usando corrientes de aire sobre el material y de esta manera se convierte en método dinámico, en el cual las corrientes de aire con humedad y temperatura apropiada son pasadas por el sólido. Esto puede ser acompañado colocando un ventilador en la cámara o pasando corriente de aire con humedad y temperatura apropiada sobre el material.

En el método estático el material tiende a coger agua por adsorción y en el dinámico la humedad se pierde por desorción. Estos métodos se emplean con frecuencia en medidas de estabilidad para estudios de permeabilidad de materiales en almacenamiento.

La estabilidad de algunos productos farmacéuticos se logra almacenándolos a bajas condiciones de humedad relativa; por ejemplo: productos efervescentes, vitaminas, enzimas, etc.

Cuando conocemos la humedad a la cual un producto se puede descomponer y el tiempo de exposición continuada para ello, el tipo de empaque requerido para el producto debe ser más prudentemente escogido.

B. MATERIALES, REACTIVOS Y EQUIPO EMPLEADO.

MATERIALES Y REACTIVOS EMPLEADOS:

Aluminio (Aluminio Polietileno)

Aluminio (papel polietileno-aluminio-polietileno)

Celofán tipo "K" (Sarán)

Celofán tipo "MS"

Celofán K - Adhesivo Polietileno

Papel Gere Enduction kraft más Sarán

Sílica Gel con indicador

Cápsulas de gelatina N° 2

Soluciones humidificantes: a 20°C

- Carbonato Sódico decahidratado
Humedad relativa de 92%
- Sulfato Amónico
Humedad relativa 80%
- Nitrato Amónico
Humedad relativa de 63%

EQUIPO EMPLEADO:

Máquina celofanadora marca Hassis, tipo DR-B 54 NR-D38

Máquina celofanadora marca Wolkogon

Desecadores - Estufas

Termómetros - Balanza analítica - Higrómetro

Silicagel:

Con indicador de humedad (gel azul)

Art. N° 1925

La gran porosidad del gel de ácido policilico (Silicagel) lleva consigo unas excelentes propiedades de adsorción.

La superficie interna de este gel de Sílice es extraordinariamente -- grande y determina los efectos de adsorción. Además de la adsorción -- específica en aplicaciones cromatográficas, el gel de Sílice se emplea también ventajosamente para fines de secado .

Para los geles de Sílice que se utilizan como desecantes son importantes los siguientes criterios:

- a) Gran porosidad de carga de agua;
- b) Dureza y resistencia química de los granos para evitar un aglutinamiento o confluencia al cargar con agua;
- c) Fácil regenerabilidad.

Este gel de Sílice contiene cantidades mínimas de un indicador de color azul en estado seco (cloruro de cobalto) por lo que es fácilmente reconocible al agotamiento del gel.

Después de la saturación con agua, la Sílica toma color rosa, en la regeneración el indicador toma nuevamente el color azul original y el gel puede utilizarse de nuevo.

El gel fija agua hasta un 35% de su propio peso . ^{1/}

Tamaño de la partícula	Aprox. 1-3 mm
------------------------	---------------

Pérdida al secar (105°C)	Máx. 3 %
--------------------------	----------

Densidad aparente aprox.	70 g/ 100 ml
--------------------------	--------------

Regeneración de la Sílica gel para fines de secado

Después de cargarlos con agua los Sílica geles pueden regenerarse haciendo pasar a su través una corriente de aire caliente, o calentándolos en la estufa a 100 - 250 grados centígrados.

^{1/} Merck. "Secado en el Laboratorio". Alemania, 1975.

Después de diez minutos a doscientos grados centígrados, se ha eliminado nuevamente un ochenta por ciento de la humedad fijada. Debe evitarse calentar a temperaturas mayores, pues se destruye la estructura del gel de Sílice y disminuye la capacidad de adsorción. Hasta quinientos grados centígrados esta descomposición tiene lugar muy lentamente, solamente a partir de quinientos grados centígrados disminuye rápidamente la superficie y con ello la capacidad de adsorción.

C. PROCEDIMIENTO A SEGUIR PARA REALIZAR LA CURVA DE CALIBRACIÓN DE LA SUSTANCIA ADSORBENTE A DIFERENTES HUMEDADES Y TEMPERATURAS.

- Desecar la Sílica gel a 105°C por una hora, con el objeto de asegurar la máxima capacidad de adsorción.
- Horadar las cápsulas con el objeto de dar una mayor capacidad de adsorción.
- Llenar las cápsulas horadadas con Sílica Gel.
- Estandarizar las cápsulas llenas a 50°C por una hora, para evitar errores debido al manipuleo.
- Preparar las soluciones saturadas de Nitrato de Amonio, Sulfato Amónico y Carbonato Sódico decahidratado, con el objeto de obtener humedad constante del aire en el desecador. Estas soluciones se prepararán una hora antes de colocar las cápsulas, para que haya una saturación completa en el desecador.
- Pesar diez cápsulas (este número es arbitrario).
- Colocar las cápsulas en el desecador a $25^{\circ}\text{C} \pm 1$, $35^{\circ}\text{C} \pm 1$ y 45°C

+ 1 y a las humedades relativas correspondientes.

- Tomar datos de adsorción/tiempo, en intervalos de una hora.
- Hacer curva correspondiente.

D. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA OBTENCIÓN DE GRÁFICAS ADSORCIÓN-TIEMPO DEL MATERIAL ENFOLIADO:

- Selección del material de empaque primario flexible de acuerdo al mayor uso y factibilidad de adquisición en el mercado farmacéutico nacional.
- Enfoliado de la sustancia adsorbente (sílica gel) con el material de empaque primario flexible.
- Preparación de las soluciones humidificantes.
- Tomar peso inicial del material foliado.
- Colocar los materiales en foliados en los desecadores (donde se encuentra la solución humidificante con su respectiva humedad relativa).
- Someter lo anterior a diferentes temperaturas de 25, 35 y 45°C.
- Tomar datos continuamente con un mínimo de doce horas, hasta establecer un criterio personal de medición.
- Obtención de datos adsorción/tiempo. Evaluación.
- Graficar.

NOTA:

Se establece una mejor medida de la cantidad de adsorción de humedad, colocando un patrón de referencia que consiste solamente en el sellado del folio sin Silica gel, de igual superficie de contacto que el folio sellado con la sustancia adsorbente. La diferencia entre ellos nos dará la verdadera adsorción, que es la que reportamos como tal.

E. REPRODUCCIÓN DE LAS CONDICIONES CLIMATOLÓGICAS A QUE ESTÁN SOMETIDOS
LOS MATERIALES DE EMPAQUE:

En una bodega 1 semana	A la intemperie mediodía (5 hr)	En un furgón (24 horas)
Humedad relativa de 45 - 50% Temperatura 24°C	Humedad relativa 27% Temperatura 40°C	Humedad relativa 38% (durante el día) Humedad relativa - 53% (durante la noche). Temperatura 38°C - (durante el día) Temperatura 23°C (durante la noche)

NOTA: Para este ensayo se utilizó el Higrómetro, el cual grafica la
humedad y la temperatura.

ANÁLISIS DE MUESTRAS

DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD

CELOFAN MS	CELOFAN K	CELOFAN K ADHESIVO POLIETILENO	PAPEL CELOFAN K	ALUMINIO POLIETILENO	PAPEL POLIETILENO ALUMINIO POLIETIL.
Substratos que lo componen:	Substratos que lo componen:	Substratos que lo componen:	Substratos que lo componen:	Substratos que lo componen:	Substratos que lo componen:
Tinta Celofán MS Tinta Celofán MS	Tinta Celofán K Celofán K	Celofán K Tinta Adhesivo Poly film 0020	Tinta + laca total Papel gere endue- tion kraft Saran	Tinta Aluminio 0015 Poly E.C.	Tinta Papel Sulfito Poly E.C. Aluminio 0.0035 Poly E.C.
OBSERVACIONES: Los dos celofanes son recubiertos c/ nitrocelulosa e impresos en reto-grabado.	OBSERVACIONES: Celofán K (Sarán) en ambos lados, so- lo que el del dor- so es sin impre- sión.				

Análisis realizados en los laboratorios de Compañía Celpac.
División Cajas y Bolsas, 1978

G. CURVA DE AJUSTE Y MÉTODO DE MÍNIMOS CUADRADOS.

Los datos experimentales se ajustan a una curva de regresión lineal, ya que la Sílica Gel (nuestro patrón de referencia como sustancia adsorbente) presenta este comportamiento.

Los resultados obtenidos están sujetos a errores y se corrigen por medio de regresión lineal, lo que nos permite hacer uso de la extrapolación.

Utilizando el método de aproximación por mínimos cuadrados del conjunto de puntos (X_1, Y_1) , (X_2, Y_2) , (X_n, Y_n) se tiene la ecuación:

$$Y = b + mx$$

donde las constantes "b" y "m" se determinan mediante el sistema de ecuaciones:

$$\Sigma Y = bn + m \Sigma X$$

$$\Sigma XY = b \Sigma X + m \Sigma X^2$$

que son las llamadas ecuaciones normales para la recta de mínimos cuadrados.

Las constantes "b" y "m" pueden sacarse del sistema de ecuaciones obteniéndose la fórmula:

$$b = \frac{(\Sigma Y) (\Sigma X^2) - (\Sigma X) (\Sigma XY)}{N \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2}$$

$$m = \frac{N \Sigma XY - (\Sigma X) (\Sigma Y)}{N \Sigma X^2 - (\Sigma X)^2} \quad \underline{1/}$$

Los valores de permeabilidad real de los folios se obtienen:

$$p = \frac{b + mx}{A_f}$$

P = Permeabilidad

b = Es el valor de Y cuando X = 0

m = Pendiente

x = Tiempo

A_f = Area del folio

H. AREAS DE SUPERFICIE DE LOS FOLIOS.

Los folios fueron celofanados en diferentes máquinas; por esta razón encontramos variación en la medida de las áreas.

Según lo anterior encontramos:

3) a) Celofán K-K

b) Celofán K-Adhesivo-Polyetileno

Dos semicírculos de radio 1.12 cm

Un rectángulo de lado mayor 2.23 cm

lado menor 2.09 cm

Area = Area del Círculo + Area rectángulo

$$\pi r^2 + L \times l$$

$$3.1416 (1.12)^2 + 2.09 \times 2.23$$

$$\text{Area/cara} = 8.6 \text{ cm}^2$$

$$\text{Area total} = 17.2 \text{ cm}^2$$

III - OBSERVACIONES Y CONCLUSIONES

A. OBSERVACIONES:

- Una estimación que se debe de tener muy en cuenta en los resultados obtenidos en este experimento son sus valores "relativos", con respecto a los que se pueden establecer utilizando el equipo más complejo a nivel industrial.
- Los valores para temperaturas comprendidas entre 25 y 35°C y de humedad relativa de 54 y 86.5% son los que nos sirvan de base para emitir nuestro criterio de eficiencia en los folios. Dichos valores son los que mejor se adaptan al rango de variación que experimentan las condiciones climatológicas del país; según datos del Servicio Meteorológico Nacional.
- Existe una tendencia que a medida que aumenta la humedad relativa y la temperatura, se incrementa la cantidad de miligramos adsorbidos por los folios.
- El celofán MS-MS es el que tiene los datos de permeabilidad más altos; esta se ve incrementada por la humedad relativa y la temperatura, dándonos un tiempo de eficiencia no adecuado para el tipo de productos que son sensibles a la humedad.
- El celofán K-K es una folia con un nivel de permeabilidad constante. No hay cambios marcados al aumentar la humedad relativa

y la temperatura, por lo cual se considera un Celofán estable.

- Celofán K-Adhesivo Polyetileno, por los datos se observa que a medida que aumenta la humedad relativa aumenta la permeabilidad, no así la temperatura. Presenta un tiempo de eficacia aceptable.
- Papel Kraft Sarán, no es afectado en forma significativa por los cambios de humedad y temperatura. Presenta una adsorción media - con respecto al resto de folios, lo que hace considerarlo un tipo adecuado de empaque.
- Aluminios, presenta un tiempo de eficiencia excelente. Aún sometido a condiciones extremas, no presenta cambios significativos de adsorción. Su permeabilidad está relacionada con el número - de poros que presente.
- No se obtuvieron resultados del Aluminio Polyetileno a una humedad relativa de 63.5% y temperatura de 45°C por el hecho de reaccionar el aluminio con sales metálicas.
- Para efectos de establecer una escala de Permeabilidad de los - folios, es necesario establecer un patrón de referencia, el cual puede ser el que presenta la mayor o menor estabilidad frente a las condiciones climatológicas.

De una manera arbitraria se escogió el Celofán MS-MS quien presentó los valores experimentales más altos de Permeabilidad y - cuyos datos son llevados a expresarse en términos porcentuales

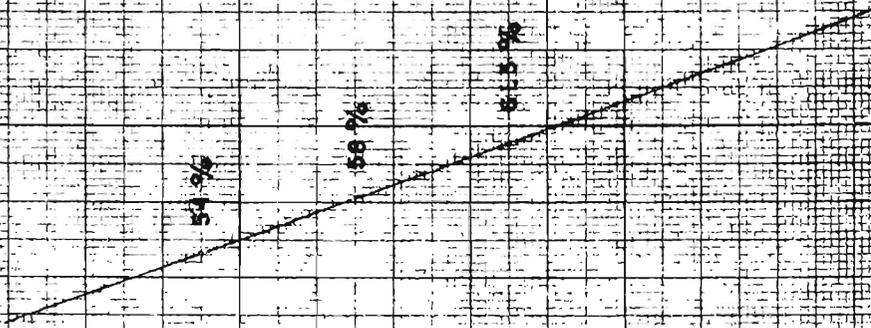
de 100%.

B. CONCLUSIONES.

- Frente a las condiciones climatológicas nacionales los folios que aseguran una mayor estabilidad en los medicamentos sensibles a la humedad son:
 - a) Aluminio - polyetileno
 - b) Papel polyetileno - aluminio polyetileno
- Los folios de K-Adhesivo Polyetileno y Papel Kraft Sarán presentan un margen de seguridad adecuado en lo referente a permeabilidad para un encelofanado de productos poco sensibles a la humedad, por lo que se les puede emplear como alternativas de escogitación.
- El folio de celofán K-K se utilizará en casos en que la demanda del producto supere a los tiempos de eficiencia establecidos de permeabilidad. (Consultar tablas).
- Los factores de agresión; temperatura y presión de rodillos grabados, ejercidos durante el enfoliado, influyen notablemente en la eficiencia de los folios.

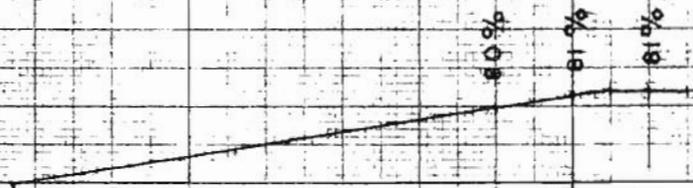
ANEXOS

A. LISTA DE GRÁFICAS, TABLAS Y FIGURAS

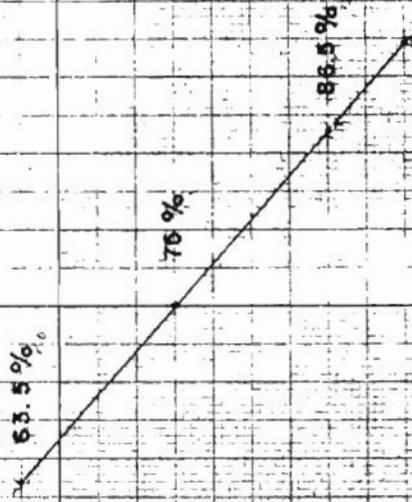


NH-5-NO3

TOMADO DE TABLAS CRITICAS INTERNACIONALES Y D.L.



(NH4)2 SO4



NO. 003 10 64 0

SILICA GEL

DATOS EXPERIMENTALES			DATOS REGRESION LINEAL			
	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C
t	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
0	-----	-----	-----	0.6	1.7	1.6
1	6.4	8.9	9.7	5.3	6.7	7.6
2	9.7	11.6	14.1	10.2	11.7	13.7
3	15.8	17.4	19	15	16.8	19.8
4	19.3	20.7	25.8	19.8	21.8	25.9
5	24.4	26.5	32.	24.6	26.8	31.9
6	29.7	31.4	37	29.4	31.8	38
				r. . . 0.9982	r. . . 0.9931	r. . . 0.9964
				m. . . 0.0048	m. . . 0.0050	m. . . 0.0061
				b. . . 0.0006	b. . . 0.0017	b. . . 0.0016
	H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C	H.P. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C
t	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
0	-----	-----	-----	1.1	1.9	2.3
1	7.	9.8	11	6.3	7.8	8.7
2	11.9	14	16.3	11.4	13.6	15.1
3	16.9	19.2	21.1	16.6	19.4	21.5
4	21.8	25.5	27.	21.8	25.2	27.9
5	26.8	31	35.5	27	31.1	34.3
6	31.8	36.4	39.8	32.1	36.9	40.7
				r. . . 0.9982	r. . . 0.9956	r. . . 0.9934
				m. . . 0.0052	m. . . 0.0058	m. . . 0.0064
				b. . . 0.0011	b. . . 0.0019	b. . . 0.0023
	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C
t	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
0	-----	-----	-----	1	2.2	2.3
1	10.8	13.4	15.5	10.1	11.9	12.8
2	19.7	22.7	23.5	19.2	21.7	23.2
3	28.6	32.1	34	28.2	31.5	33.7
4	37.4	41.4	44.4	37.4	41.3	44.2
5	46.3	50.7	54.9	46.5	51	54.7
6	55.2	60.1	64.3	55.5	60.8	65.2
				r. . . 0.9996	r. . . 0.9984	r. . . 0.9982
				m. . . 0.0091	m. . . 0.0098	m. . . 0.0105
				b. . . 0.0010	b. . . 0.0022	b. . . 0.0023

t = tiempo en horas

R = humedad relativo

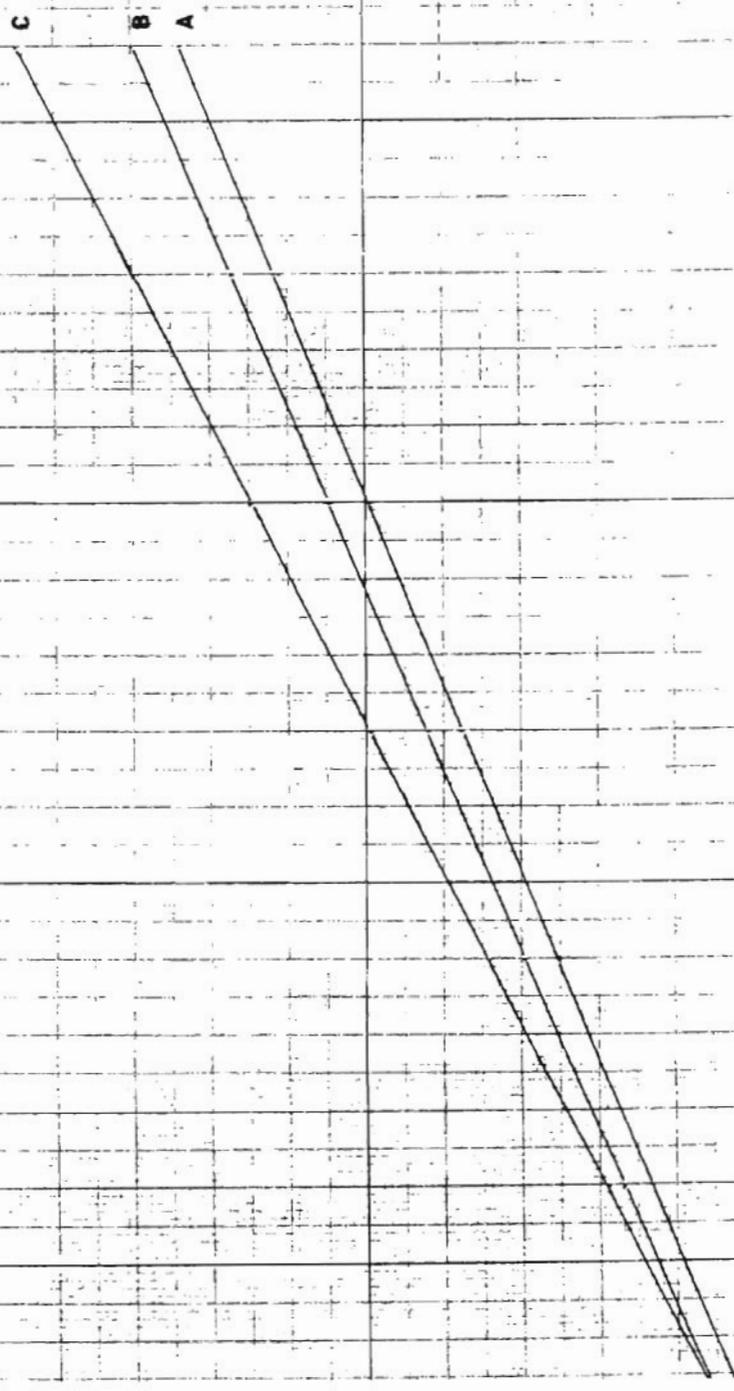
s H₂O ads = miligramos de agua adsorbidos

r = coeficiente de regresión

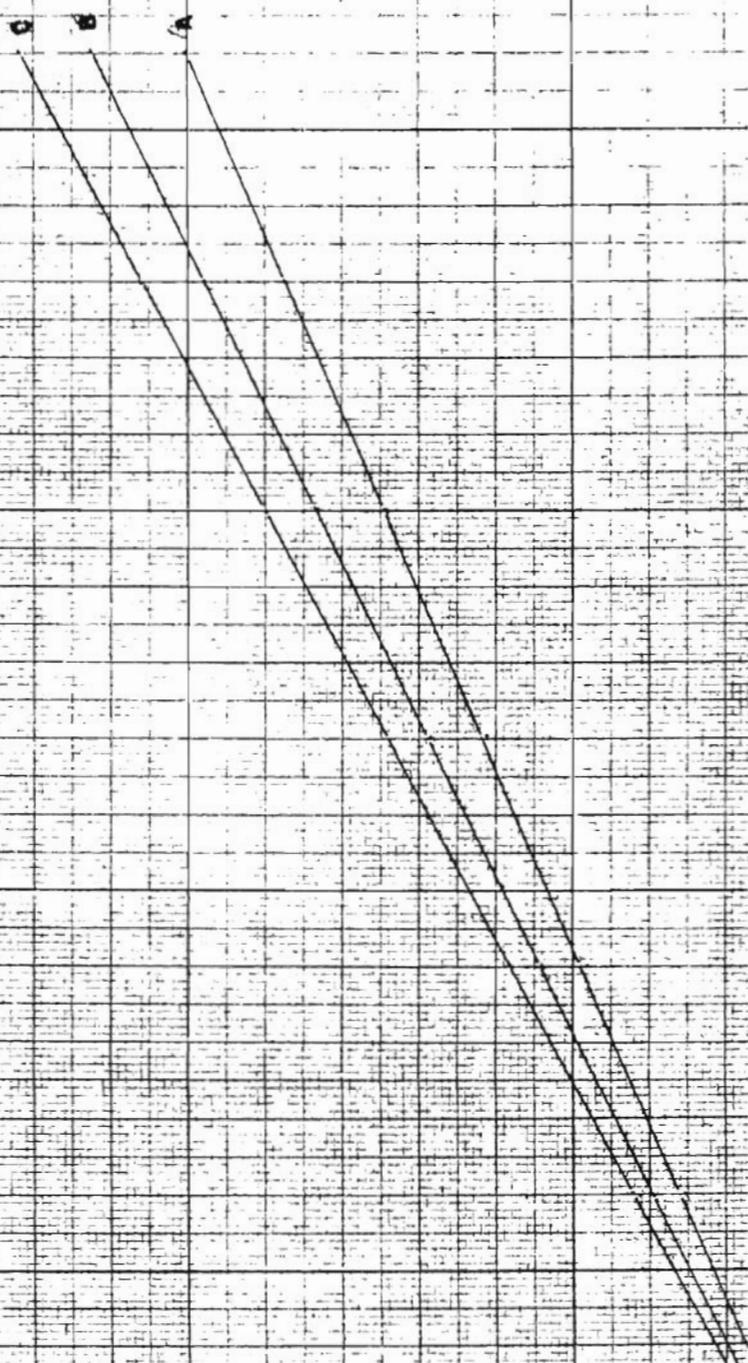
m = pendiente

b = y cuando x = 0

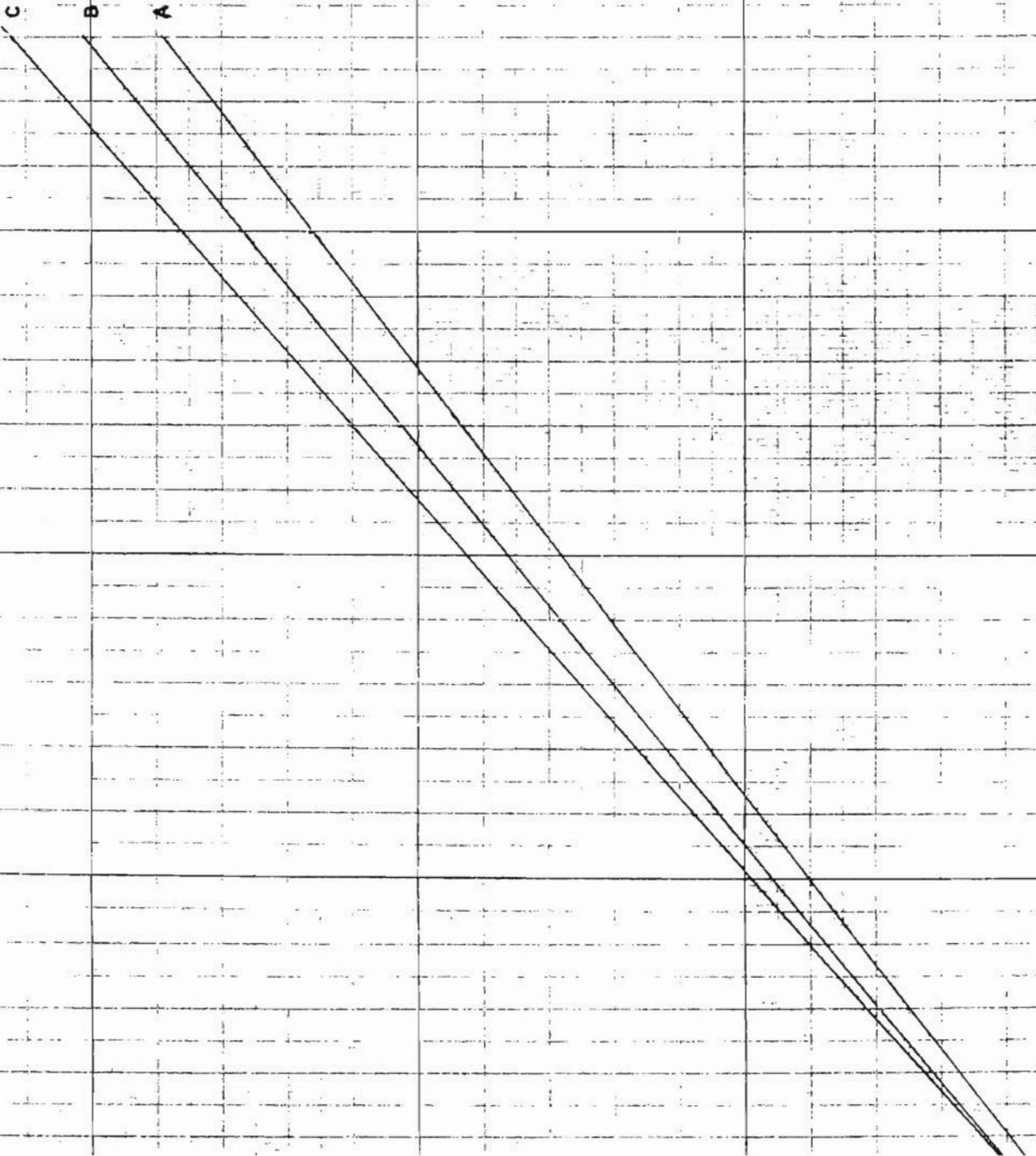
A = 61.5 %
B = 81 %
C = 86.5 %



A = 58 %
B = 81 %



A = 54 %
B = 80 %
C = 63.5 %



CELOFAN MS-MS

DATOS EXPERIMENTALES			DATOS REGRESION LINEAL			
	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C
	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
1.5	3.5	4.5	8.1	1.8	3.6	3.9
	6	9.5	14.5	4.16	6.2	7.4
2	12	16	21.5	6.4	8.8	10.9
3	16	20	33.1	11.1	14	17.9
4	23.5	27	40.6	15.7	19.3	24.9
5	26.5	33	44.1	20.3	24.5	31.9
6	30	37.5	49.3	25	29.7	38.9
7	33	38.5		29.6	34.9	46
8	37	41		34.2	40.1	
				38.8	45.4	
				r . . . 0.9927	r . . . 0.9832	r . . . 0.9841
				m . . . 0.0046	m . . . 0.0052	m . . . 0.0070
				b . . . 0.0018	b . . . 0.0036	b . . . 0.0039
	H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C	H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C
	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
1.5	6.2	10	10.5	1.8	3.9	4.6
	8.5	16.5	19.5	5.9	9.3	10.5
2	21	29	31.5	10	14.8	16.3
3	29.5	39	42.5	18.2	25.8	28
4	35	44	47	26.4	36.7	39.8
5	40			34.6	47.7	51.5
				42.8		
				r . . . 0.9892	r . . . 0.9838	r . . . 0.9789
				m . . . 0.0082	m . . . 0.0109	m . . . 0.0117
				b . . . 0.0018	b . . . 0.0039	b . . . 0.0046
	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C
	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
1.5	8	9.5	17.5	2.6	2.9	1.8
	16.5	19	28.5	8.9	10	14.9
2.5	24.8	27	40	15.2	17.1	28
3.5	31	34		21.5	24.2	41.1
4.5	34.5	37.5		27.9	31.3	
5.5	38.5	42.5		34.2	38.3	
				40.5	45.4	
				r . . . 0.9807	r . . . 0.9870	r . . . 0.9933
				m . . . 0.0126	m . . . 0.0141	m . . . 0.0262
				b . . . 0.0026	b . . . 0.0029	b . . . 0.0018

= tiempo en días

= humedad relativa

mg. H₂O ads. = miligramos de agua adsorbidos

r = coeficiente de regresión

m = pendiente

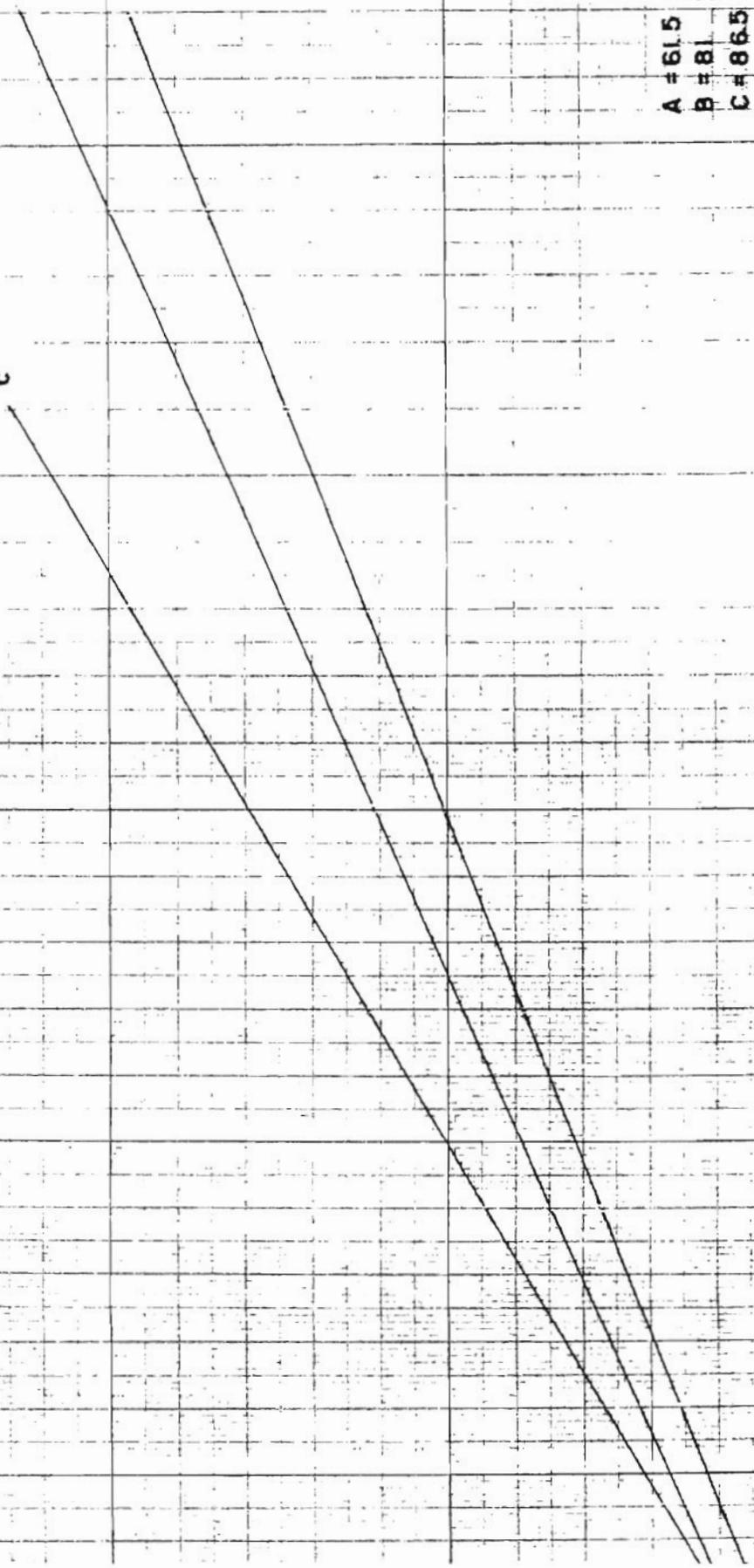
b = y cuando x = 0

A = 61.5 %
B = 81 %
C = 86.5 %

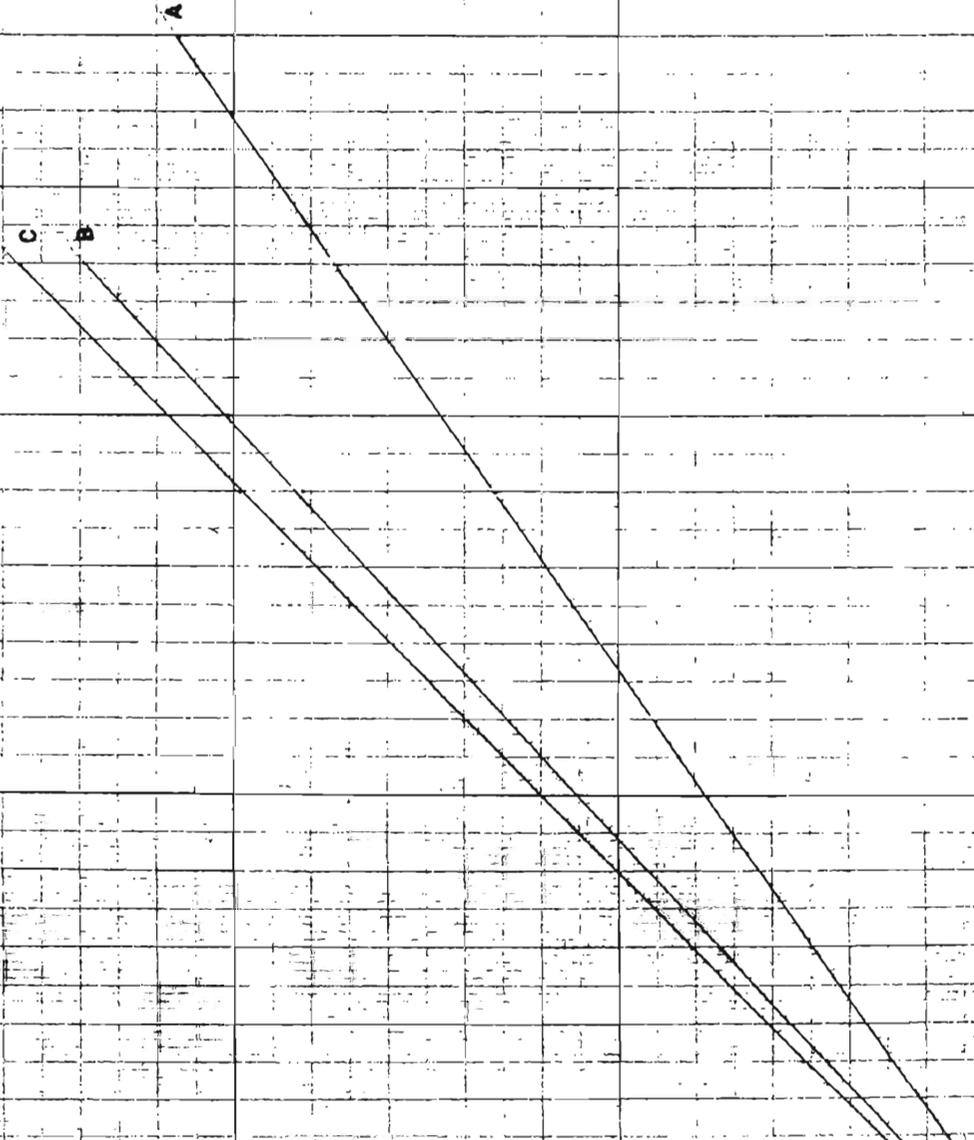
B

A

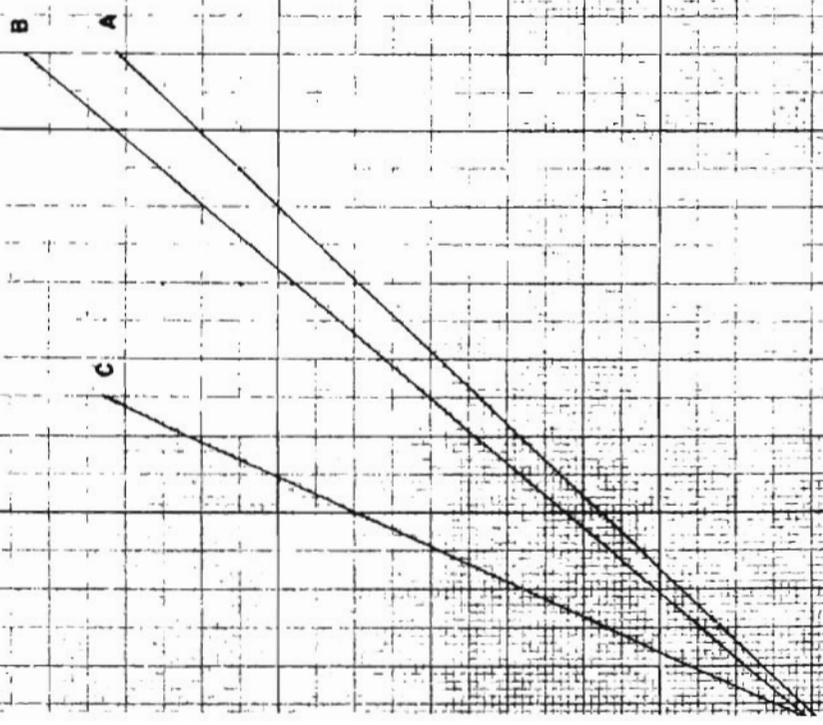
C



A = 58 %
B = 81 %
C = 75 %



A = 54. %
B = 80. %
C = 63.5 %



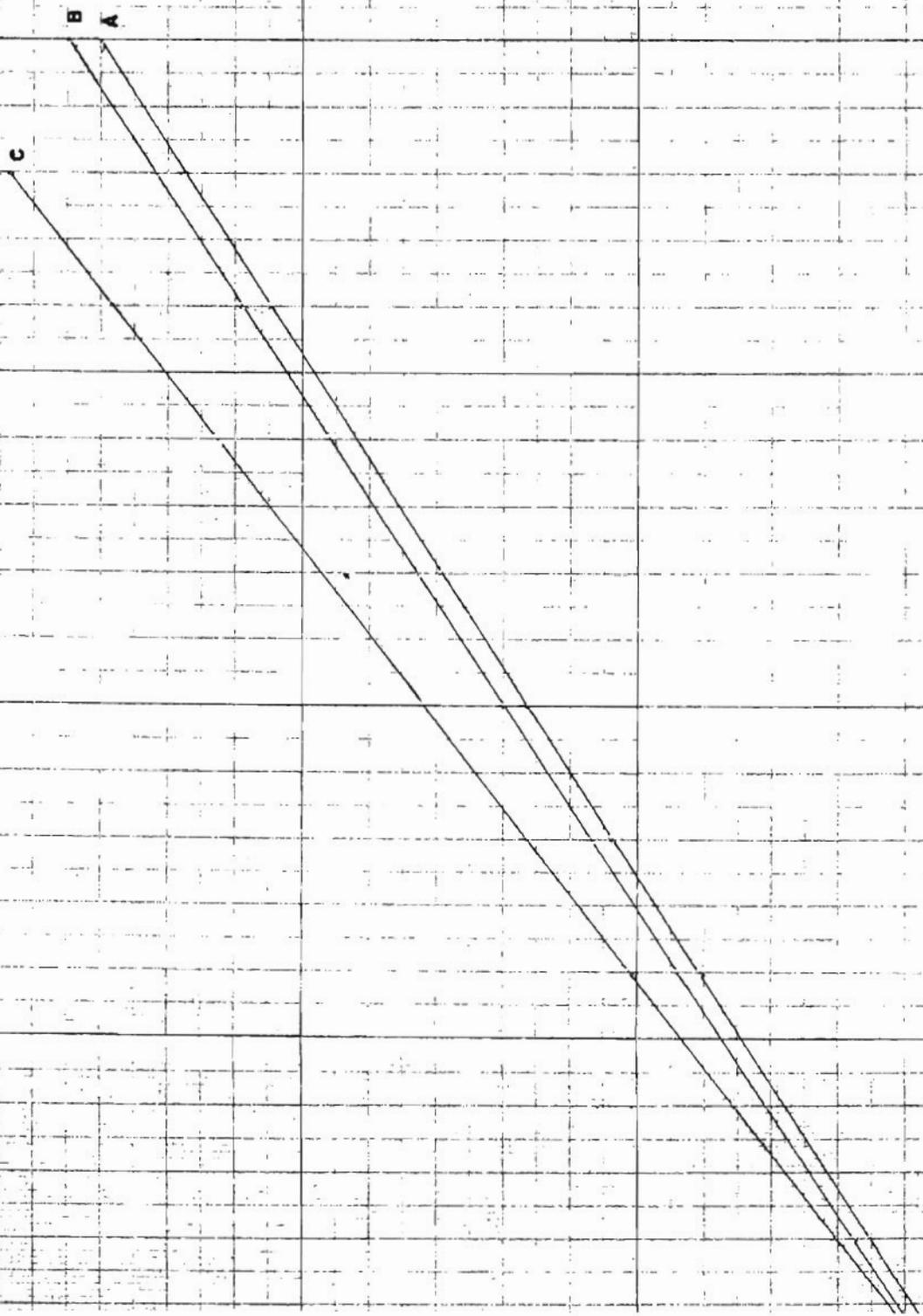
CELOFAN K-K

DATOS EXPERIMENTALES			DATOS REGRESION LINEAL		
H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C
mgs. H ₂ O ads.					
4	3	7.1	0.9	1.6	1.5
7.9	7.5	11.2	4.7	5.5	6.2
13	14	16	8.5	9.4	10.8
17.3	20	20.3	12.3	13.2	15.4
22	24.5	25.1	16.2	17.1	20.
23.4	28	29.2	20	21	24.7
27.4	30	34	23.8	24.9	29.3
32.4	32.5	38.2	27.6	28.8	33.9
35.9	35.5	43	31.5	32.7	38.6
37	36.5	-----	35.3	36.6	43.2
			39.1	40.4	-----
			r . . . 0.9958	r . . . 0.9821	r . . . 0.9988
			m . . . 0.0019	m . . . 0.0019	m . . . 0.0023
			b . . . 0.0009	b . . . 0.0016	b . . . 0.0015
H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C	H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C
mgs. H ₂ O ads.					
5	6	6.5	0.6	0.5	0.4
6.25	6.7	8.7	4.7	4.8	5.8
13.7	12.5	17.3	8.8	9.2	11.1
20	21	25.2	13	13.5	16.5
23.7	23.8	27.7	17.1	17.8	21.8
25.7	27	30.3	21.3	22.1	27.2
26.5	28.5	-----	25.4	26.5	32.5
33.6	-----	-----	29.5	30.8	-----
			33.7	-----	-----
			r . . . 0.9850	r . . . 0.9832	r . . . 0.9854
			m . . . 0.0020	m . . . 0.0021	m . . . 0.0026
			b . . . 0.0006	b . . . 0.0005	b . . . 0.00047
H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C
mgs. H ₂ O ads	mgs. H ₂ O ads.	mgs. H ₂ O ads	mgs. H ₂ O ads.	mgs. H ₂ O ads.	mgs. H ₂ O ads.
7.3	10.5	9.5	0.6	0.4	0.5
10.8	14.	17.5	6.1	8.9	9.1
17.5	28	28	11.5	18.3	18.8
22.5	40.6	39	16.9	27.6	28.4
27.3	44.8	-----	22.4	37	38.1
33.4	-----	-----	27.8	46	-----
			33.2	-----	-----
			r . . . 0.9981	r . . . 0.9883	r . . . 0.9983
			m . . . 0.0027	m . . . 0.0046	m . . . 0.0048
			b . . . 0.0006	b . . . 0.0004	b . . . 0.0005

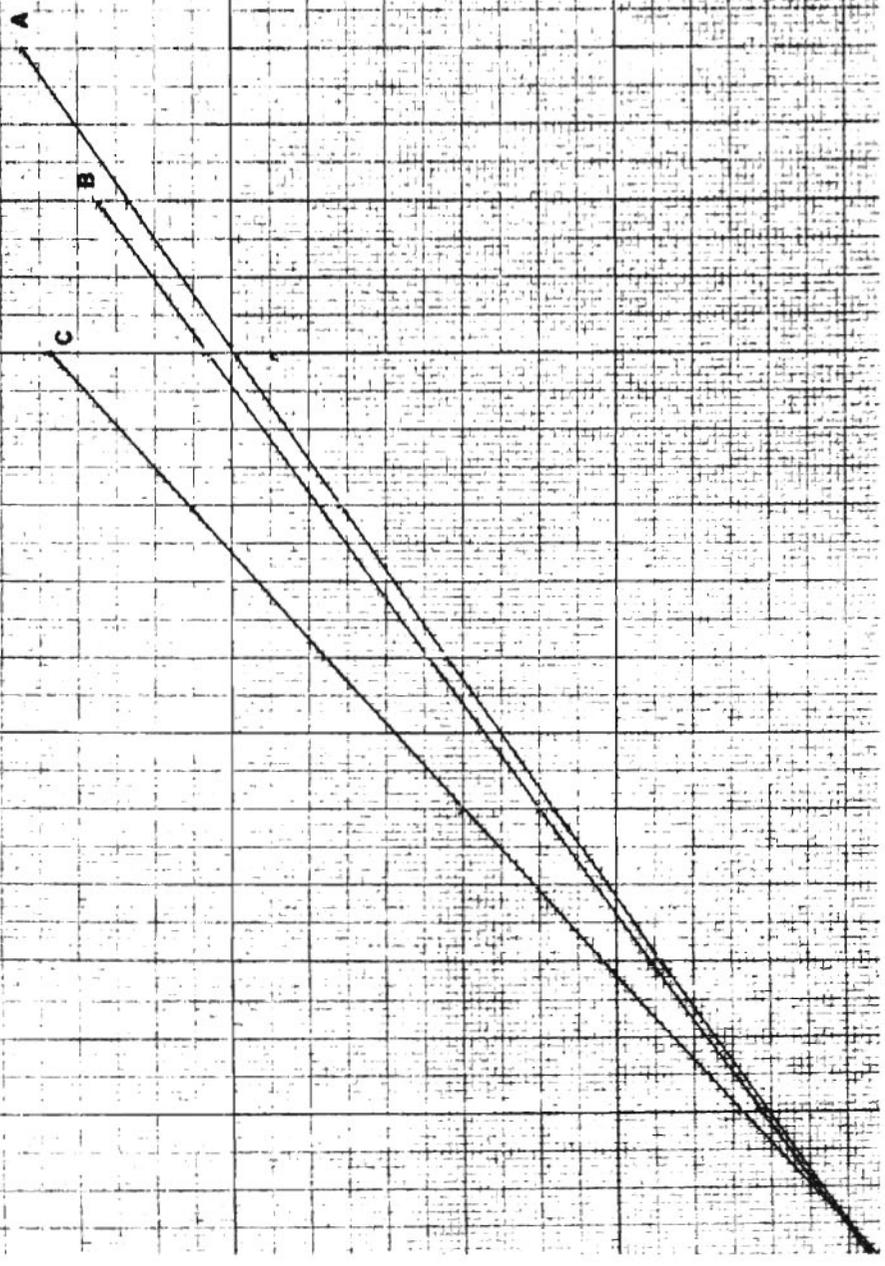
= tiempo en días
= humedad relativa

r = coeficiente de regresion
m = pendiente

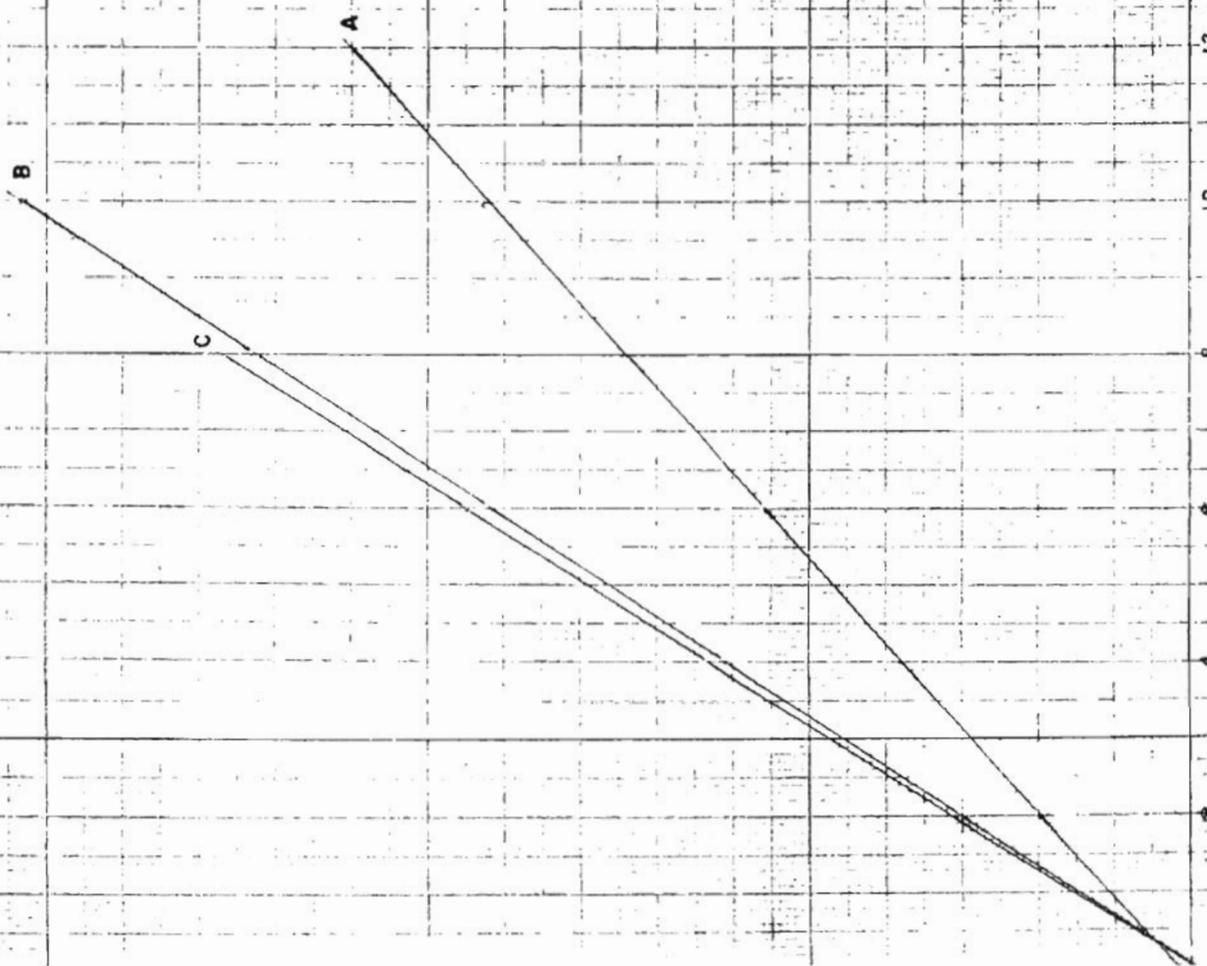
A = 61.5 %
B = 81 %
C = 88.5 %



A = 59 %
B = 21 %
C = 20 %



A = 54 %
B = 80 %
C = 63.5 %



CELOFAN K-ADHESIVO POLY

DATOS EXPERIMENTALES			DATOS REGRESION LINEAL			
	H.R.=61.5 % T = 25° C	H.R.= 81 % T = 25° C	H.R.=86.5 % T = 25° C	H.R.= 61.5 % T = 25° C	H.R.= 81 % T = 25° C	H.R.= 86.5 % T = 25° C
t	mg. H ₂ O ads.					
0	---	---	---	1.1	1.8	2.2
5	1.5	5	6.2	1.8	5.2	5.9
10	6	9.5	9.8	4.8	8.6	9.6
15	6.5	14.5	16.2	7.8	12	13.3
20	7.5	16.5	17.8	10.8	15.4	17
25	15.	18	22.1	13.7	18.8	20.8
30	18	21.5	23	16.7	22.2	24.5
32	---	---	24.5	---	---	26
35	20	25	---	19.7	25.6	---
				r . . . 0.9761	r . . . 0.9868	r . . . 0.9819
				m . . . 0.00059	m . . . 0.00067	m . . . 0.0007
				b . . . -0.0011	b . . . 0.0018	b . . . 0.0022

	H.R.= 58 % T = 35° C	H.R.= 81 % T = 35° C	H.R.= 75 % T = 35° C	H.R.= 58 % T = 35° C	H.R.= 81 % T = 35° C	H.R.= 75 % T = 35° C
t	mg. H ₂ O ads.					
0	---	---	---	0.18	1.4	2.2
5	4.8	7.5	9.8	4	8.5	7.8
10	9	13	15.5	8.2	11.5	13.4
15	10.3	16	17.8	12.4	16.5	19
20	14.5	21.5	24	16.6	21.8	24.6
25	23.4	27	30.2	20.8	26.6	30.2
30	---	29	---	---	29.8	---
35	25	---	---	25	---	---
				r . . . 0.9833	r . . . 0.9952	r . . . 0.9865
				m . . . 0.0084	m . . . 0.0010	m . . . 0.0011
				b . . . -0.00018	b . . . 0.00148	b . . . 0.0022

	H.R.= 54 % T = 45° C	H.R.= 80 % T = 45° C	H.R.= 63.5 % T = 45° C	H.R.= 54 % T = 45° C	H.R.= 80 % T = 45° C	H.R.= 63.5 % T = 45° C
t	mg. H ₂ O ads.					
0	---	---	---	0.2	2.1	1.7
5	4.5	8.5	11.2	4.7	8.1	11
10	10	17	22.6	9.3	14	20.2
15	13.5	20.5	30.5	13.8	20	29.4
20	19.	26.	36.4	18.4	25.9	38.6
23	---	27.8	---	---	29.5	---
25	22.5	---	---	22.8	---	---
				r . . . 0.9982	r . . . 0.9852	r . . . 0.9911
				m . . . 0.0009	m . . . 0.0011	m . . . 0.0018
				b . . . 0.0002	b . . . 0.0021	b . . . 0.0017

t = tiempo en días

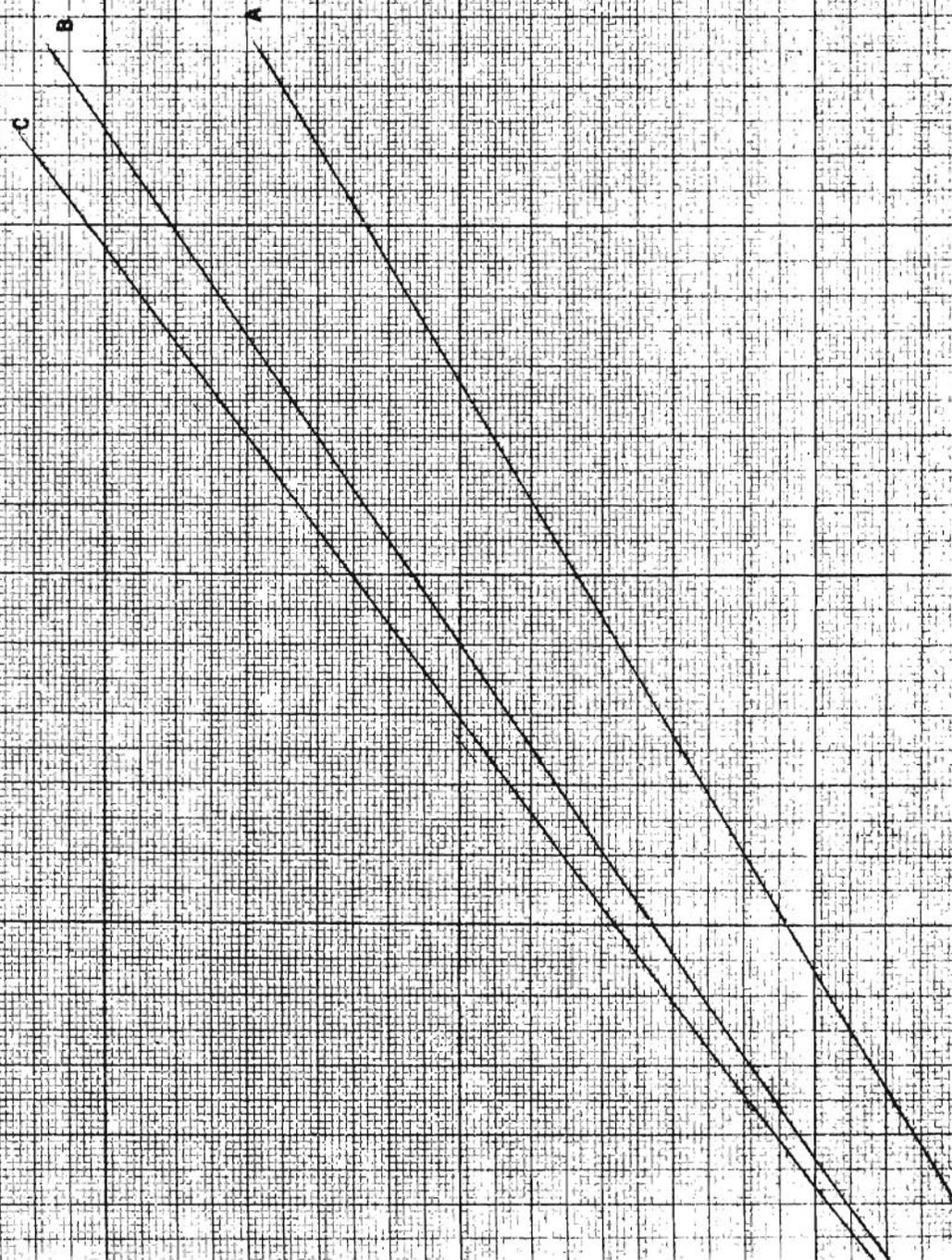
H.R. = humedad relativa

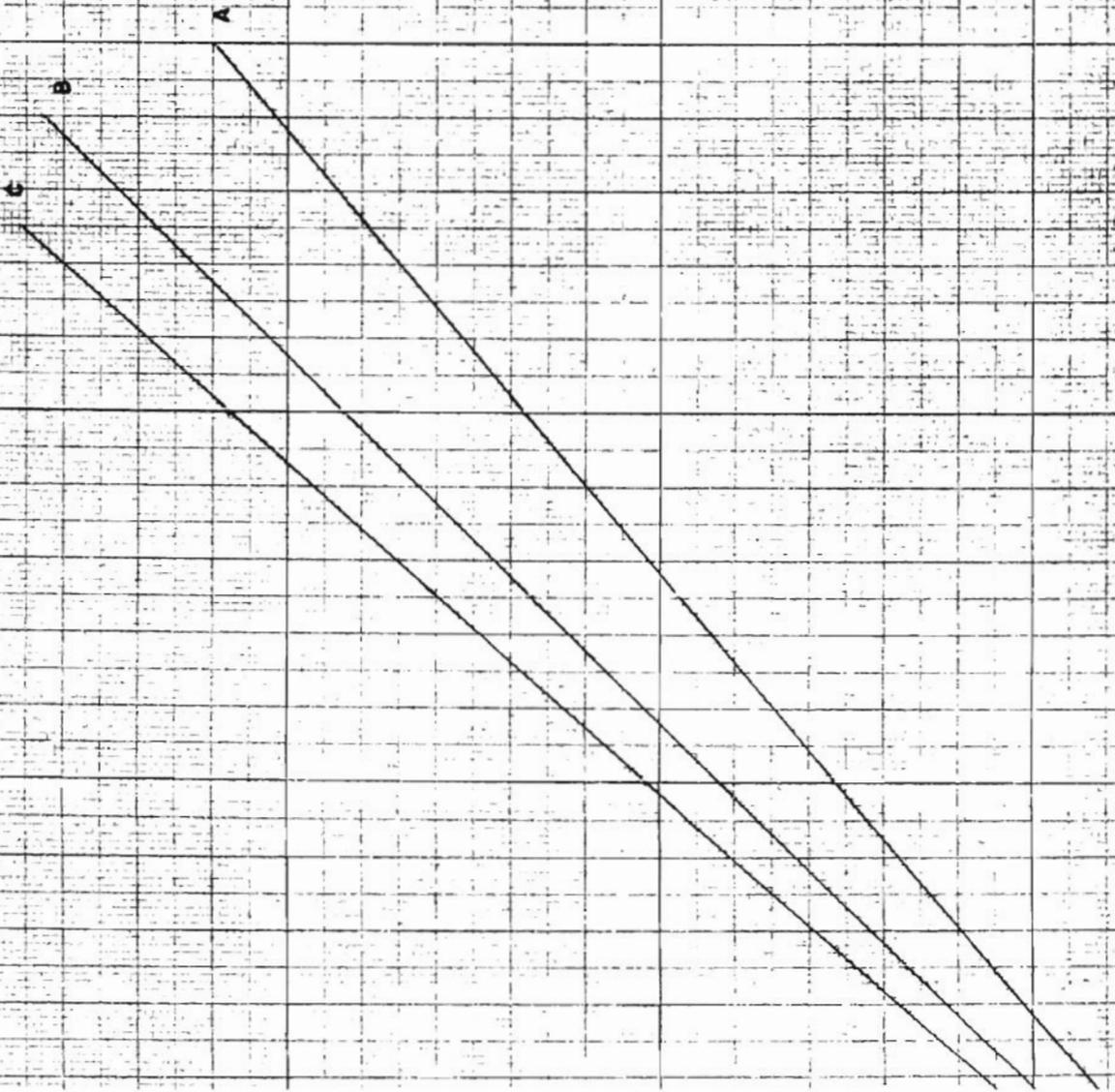
r = coeficiente de regresión

m = pendiente

b = intercepto

A = 61.5 %
B = 81 %
C = 86.5 %



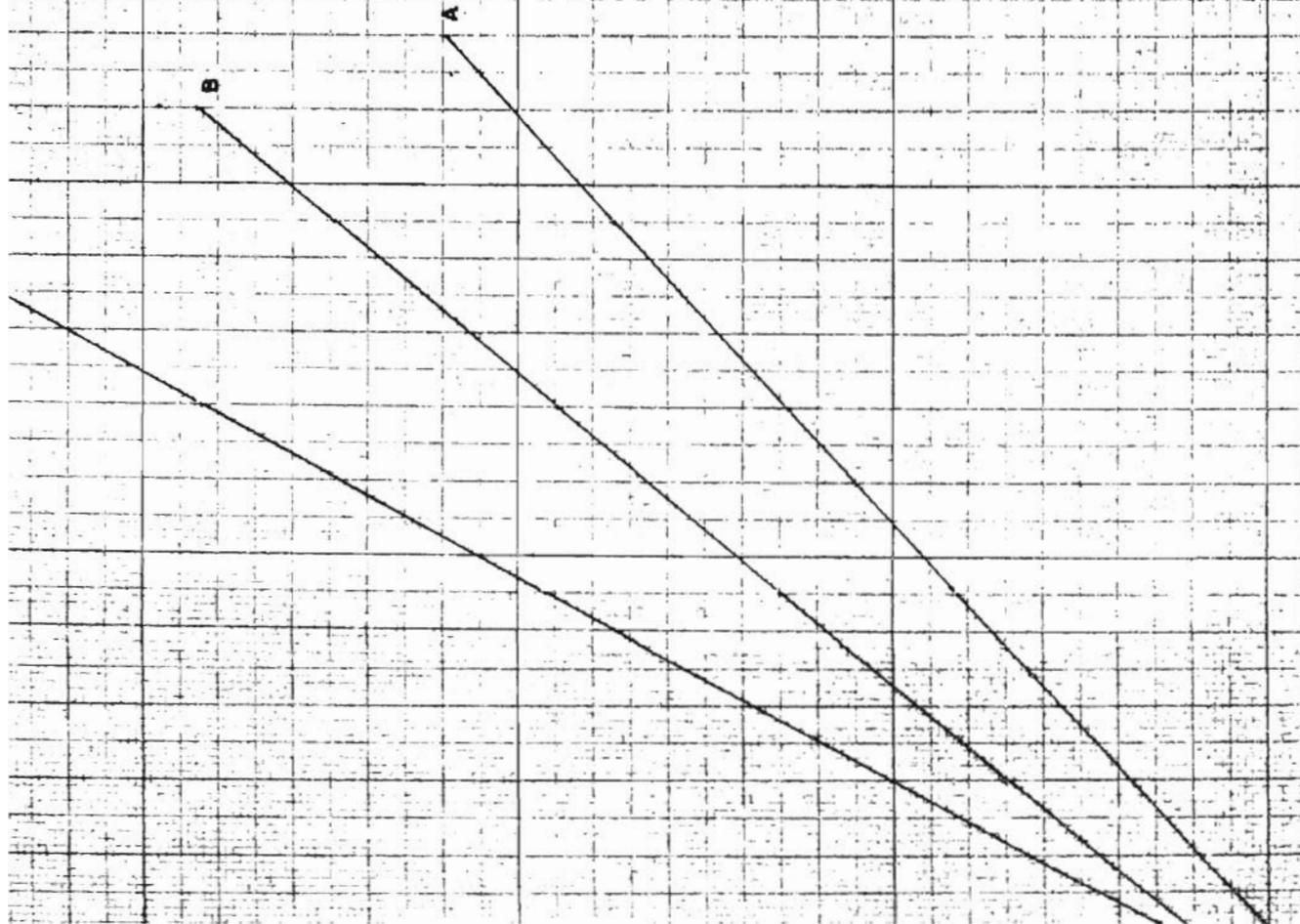


A = 58 %

B = 81 %

C = 75 %

A = 54 %
B = 80 %
C = 83.5 %



PAPEL KRAFT - CELOFAN K

DATOS EXPERIMENTALES			DATOS REGRESION LINEAL			
	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C
t	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
0	---	---	---	1.1	1.5	0.2
5	4.5	6	7	4.9	6.6	7.8
10	10.5	14.5	16.5	8.7	11.8	15.4
15	14	18.2	24	12.5	16.9	22.9
20	15.5	21.6	29.5	16.3	22	30.5
23	---	---	34.9	---	---	35
25	19	---	---	20	---	---
26	---	27	---	---	28.2	---
30	24	---	---	23.8	---	---
				r . . . 0.9893	r . . . 0.9965	r . . . 0.9976
				m . . . 0.00075	m . . . 0.0010	m . . . 0.0015
				b . . . 0.0011	b . . . 0.0015	b . . . 0.00024

	H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C	H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C
t	mg. H ₂ O ads.					
0	---	---	---	1.2	0.7	0.8
5	6	8.5	12	5.8	8.2	10.6
10	11.5	17.	20	10.6	15.8	20.4
15	17.	23	30	15.2	23.4	30.2
18	---	27.5	---	---	27.9	---
20	19	---	---	20	---	---
25	24	---	---	24.7	---	---
				r . . . 0.9915	r . . . 0.9977	r . . . 0.9970
				m . . . 0.0009	m . . . 0.0015	m . . . 0.0020
				b . . . 0.0012	b . . . 0.0007	b . . . 0.0008

	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C
t	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
0	---	---	---	0	0.5	1
5	6.3	9.5	14	7.3	10	12.9
10	15.4	21.5	26	14.7	19.6	24.7
14	---	---	33	---	---	34.2
15	23.8	30	---	22	29.1	---
17	---	31.2	---	---	32.9	---
20	28	---	---	29.4	---	---
				r . . . 0.9939	r . . . 0.9944	r . . . 0.9957
				m . . . 0.0015	m . . . 0.0019	m . . . 0.0023
				b . . . 0	b . . . 0.0005	b . . . 0.001

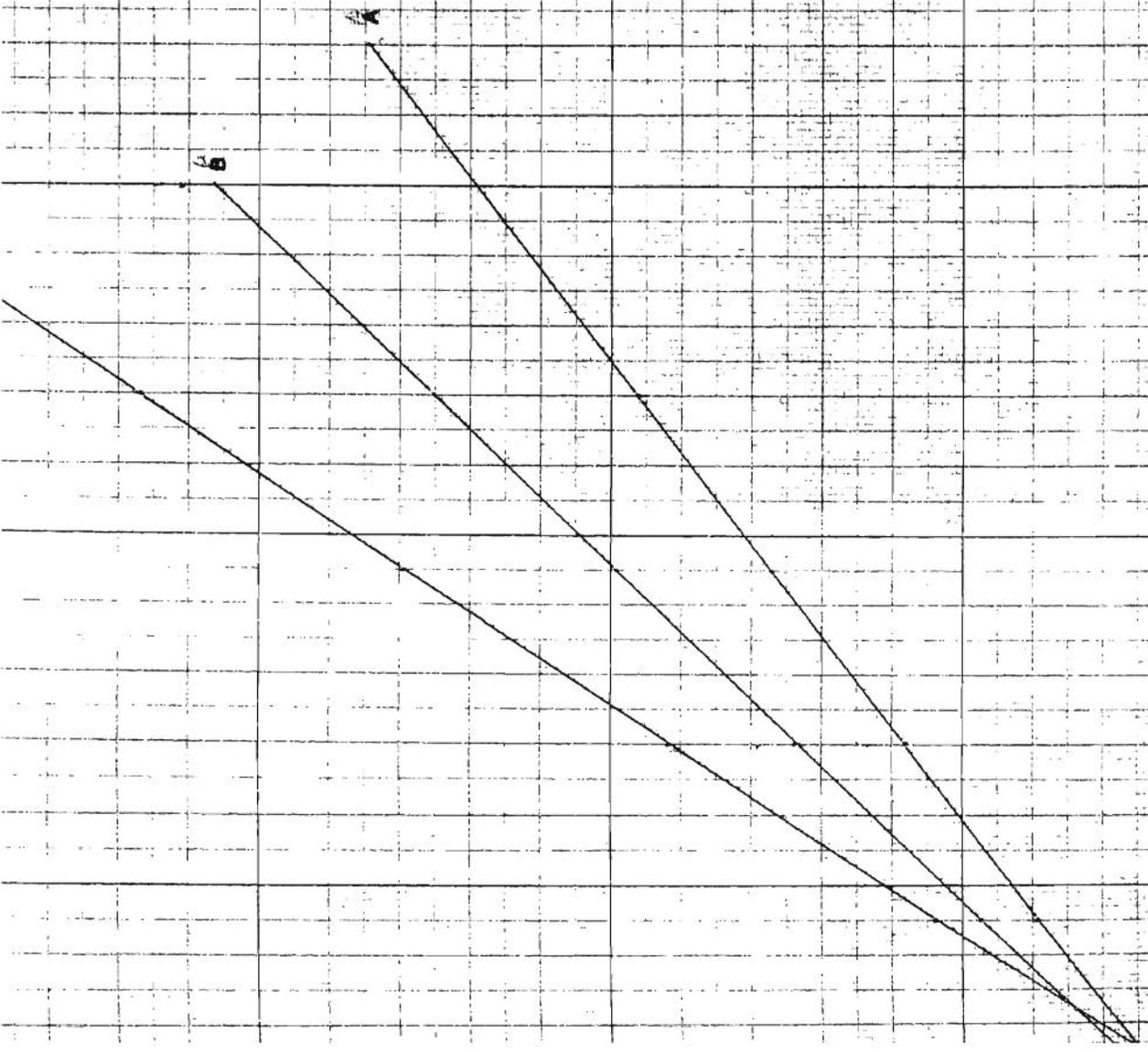
t = tiempo en días

H = humedad relativa

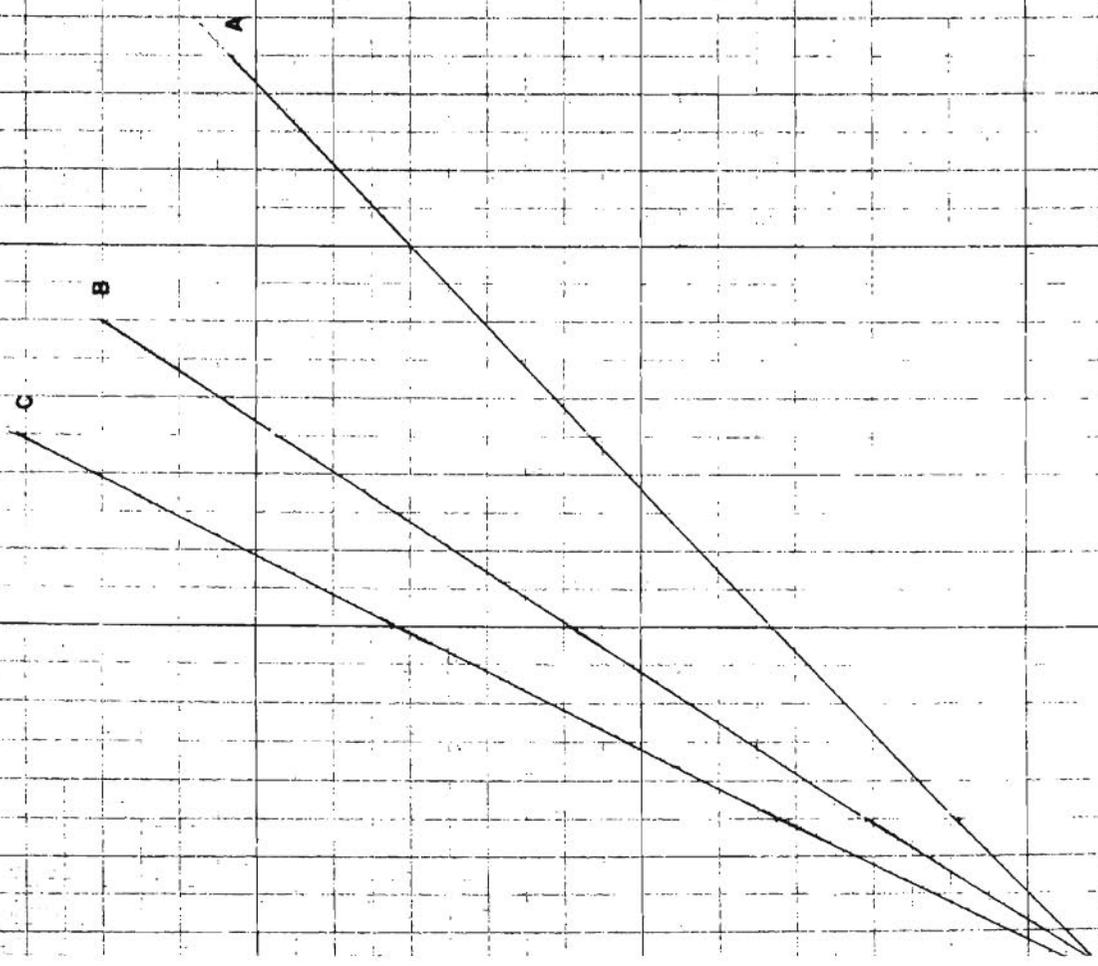
r = coeficiente de regresión

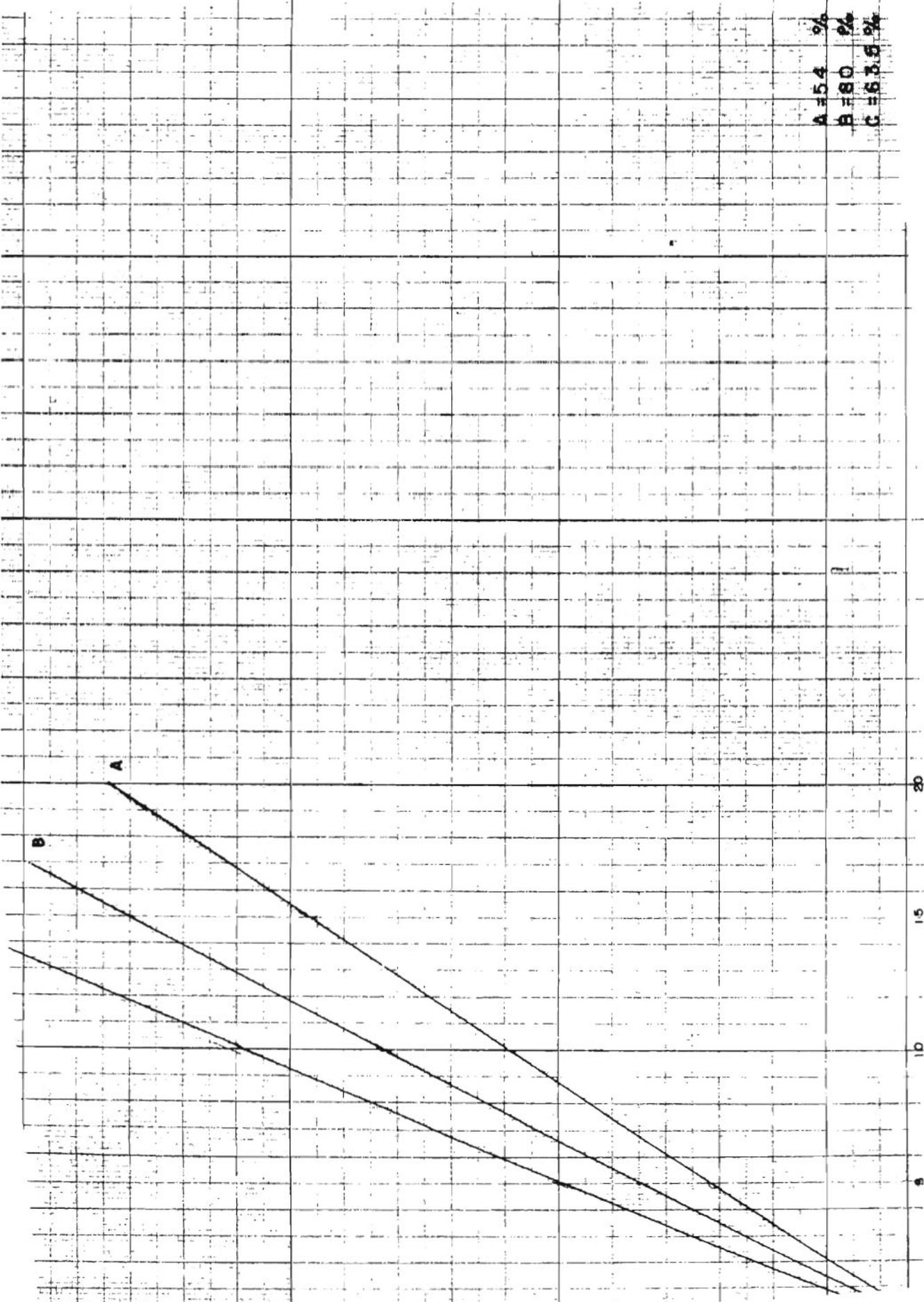
m = pendiente

A = 61.5 %
B = 61 %
C = 86.8 %



A = 58 %
B = 81 %
C = 75 %





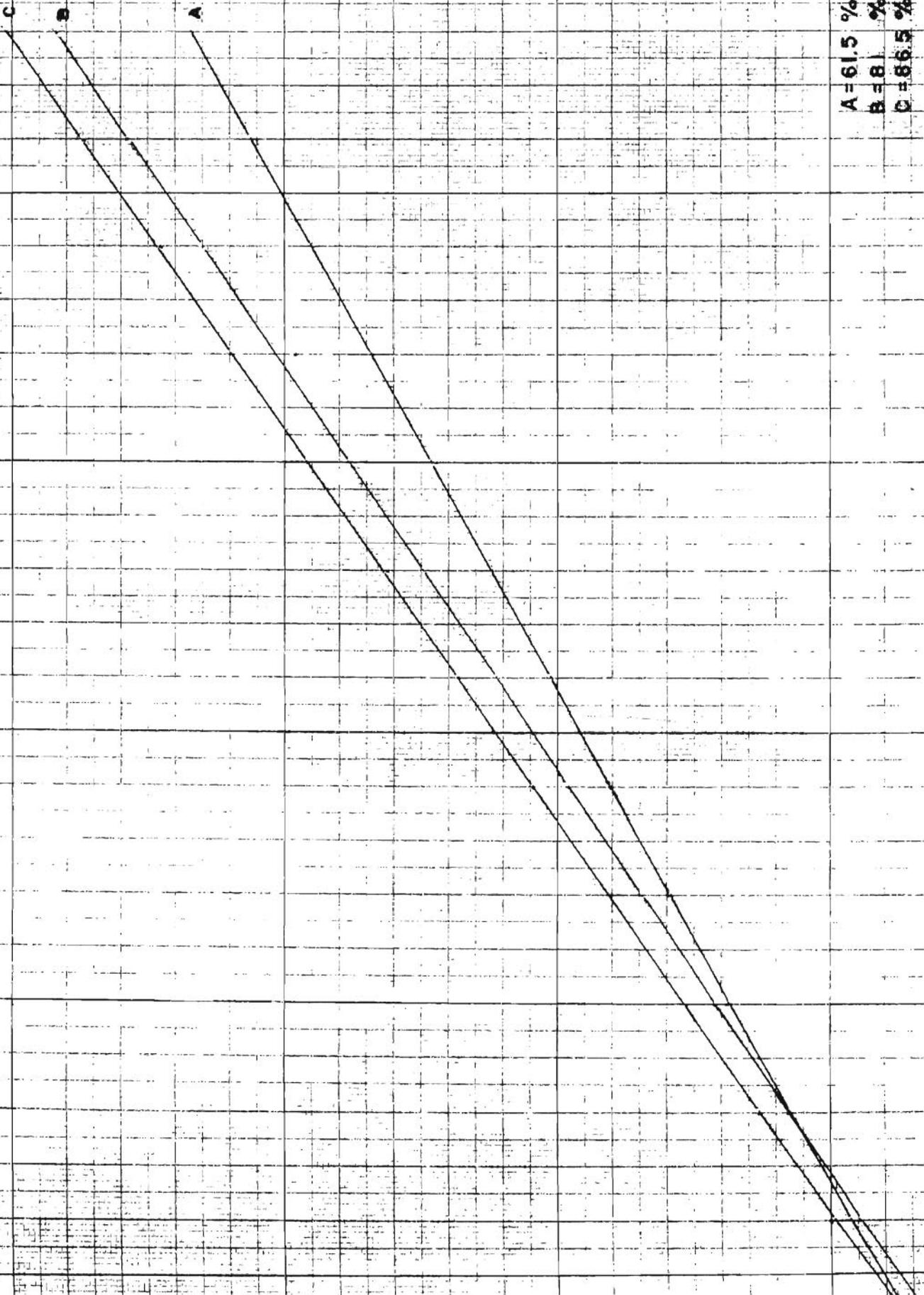
A = 5.4 %
B = 6.0 %
C = 6.6 %

ALUMINIO - POLIETILENO

DATOS EXPERIMENTALES			DATOS REGRESION LINEAL			
	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C
t	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
0	---	---	---	0.15	0.03	0.14
20	0.3	0.2	0.4	0.43	0.37	0.49
40	0.7	0.5	0.8	0.70	0.70	0.83
50	1	0.9	1.1	0.97	1.03	1.17
80	1.4	1.6	1.5	1.24	1.37	1.51
90	1.6	1.8	1.9	1.51	1.7	1.86
20	1.8	2.3	2.5	1.78	2.04	2.2
40	2.1	2.5	2.7	2.05	2.37	2.54
60	2.5	2.8	3.1	2.32	2.71	2.89
80	2.6	3.2	3.3	2.59	3	3.23
90	2.8	3.4	3.5	2.86	3.38	3.57
20	3.1	3.5	3.8	3.13	3.71	3.91
40	3.2	3.8	4	3.39	4.05	4.26
				r . . 0.9941 m . . 0.00001 b . . 0.00015	r . . 0.9909 m . . 0.00001 b . . 0.00003	r . . 0.9933 m . . 0.0000 b . . 0.0001
	H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C	H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C
t	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
0	---	---	---	0.04	0.016	0.04
20	0.2	0.4	0.5	0.37	0.41	0.45
40	0.7	0.8	0.9	0.7	0.79	0.85
50	1.2	1.1	1.3	1.03	1.19	1.26
80	1.5	1.6	1.4	1.36	1.58	1.67
90	1.8	2.1	2.1	1.68	1.96	2.07
20	1.9	2.4	2.6	2.01	2.35	2.48
40	2.3	2.7	3	2.34	2.74	2.89
50	2.7	3.1	3.3	2.67	3.13	3.29
80	2.9	3.5	3.6	2.99	3.52	3.7
				r . . 0.9932 m . . 0.00001 b . . 0.00004	r . . 0.9987 m . . 0.00001 b . . 0.00001	r . . 0.9957 m . . 0.00002 b . . 0.00004
	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C
t	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.	mg. H ₂ O ads.
0	---	---	---	0.1	0.05	
20	0.6	0.5		0.49	0.51	
40	1	1.1		0.89	0.96	
50	1.2	1.4		1.26	1.41	
80	1.6	1.8		1.68	1.87	
90	2.1	2.3		2.08	2.32	
20	2.5	2.8		2.48	2.78	
				r . . 0.9945 m . . 0.00002 b . . 0.0001	r . . 0.9975 m . . 0.00002 b . . 0.00005	

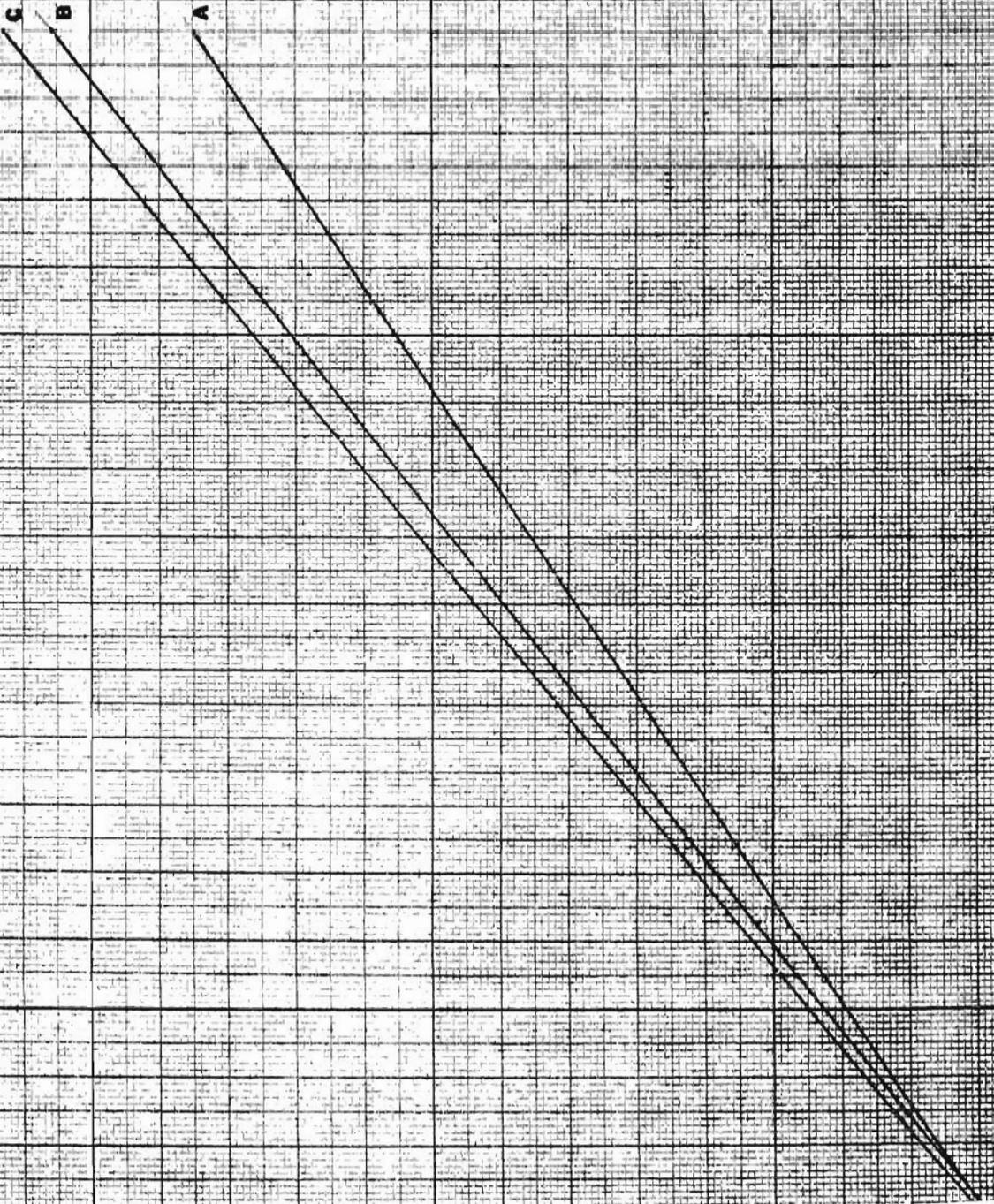
t = tiempo en días
r = humedad relativa

r = coeficiente de regresión
m = pendiente

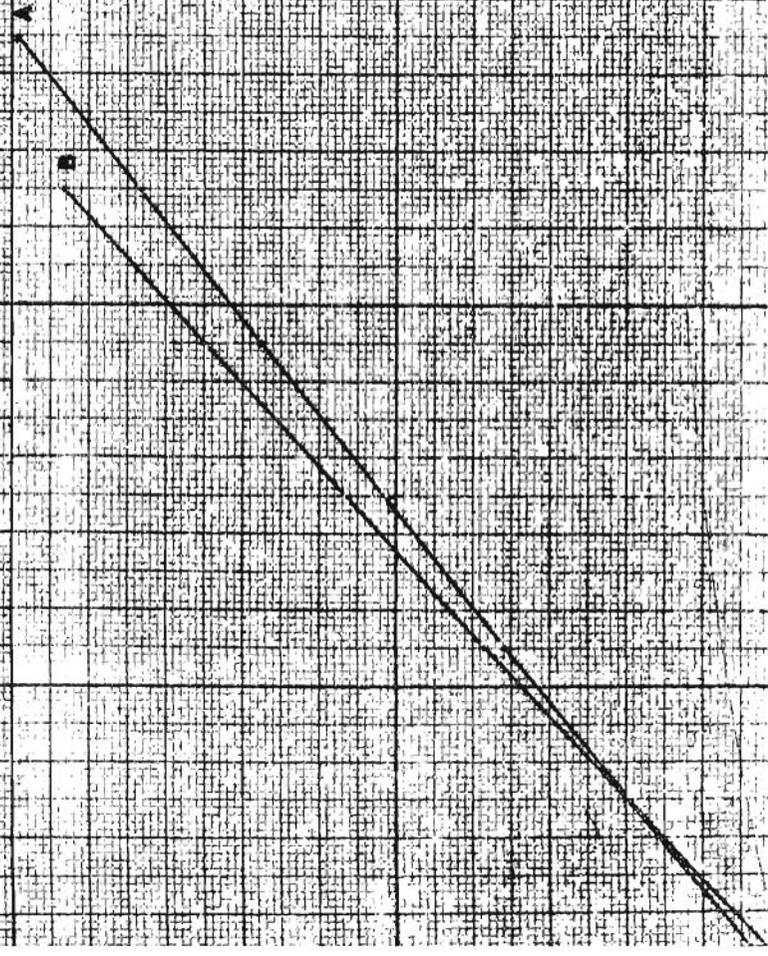


A = 61.5 %
B = 81 %
C = 86.5 %

17
18
19
20
21
22



A = 54 %
B = 80 %
C = NO SE REAL



PAPEL POLIETILENO-ALUMINIO POLIETILENO

DATOS EXPERIMENTALES			DATOS REGRESION LINEAL		
H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C	H.R. = 61.5 % T = 25° C	H.R. = 81 % T = 25° C	H.R. = 86.5 % T = 25° C
mgs. H ₂ O ads.					
0	0	0	0.06	0.11	0.029
10	0.6	0.7	0.51	0.58	0.5
20	1	1.1	0.95	1.05	0.97
30	1.2	1.3	1.39	1.52	1.44
40	1.7	1.8	1.83	1.99	1.91
50	2.2	2.5	2.27	2.46	2.38
60	2.9	3.	2.72	2.93	2.85
70	3.3	3.7	3.16	3.4	3.32
80	3.7	4	3.59	3.87	3.79
90	4.2	4.5	4.04	4.34	4.27
100	4.5	4.8	4.48	4.81	4.74
	4.7	5.1	4.92	5.28	5.21
	5.3	5.6	5.37	5.75	5.68
			r... 0.9969	r... 0.9962	r... 0.9984
			m... 0.00002	m... 0.00002	m... 0.00002
			b... 0.00006	b... 0.00011	b... 0.00003

H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C	H.R. = 58 % T = 35° C	H.R. = 81 % T = 35° C	H.R. = 75 % T = 35° C
mgs. H ₂ O ads.					
0	0	0	0.02	0.16	0.10
10	0.8	0.7	0.58	0.49	0.64
20	1.1	1.2	1.14	1.14	1.37
30	1.5	1.7	1.69	1.79	2.11
40	2.1	2.3	2.25	2.44	2.84
50	2.8	2.8	2.81	3.08	3.58
60	3.4	3.3	3.37	3.73	4.31
70	4.2	4.2	3.92	4.38	5.05
80	4.5	5.4	4.48	5.03	5.78
90	4.9	6	5.04	5.68	6.52
			r... 0.9959	r... 0.9909	r... 0.9970
			m... 0.00003	m... 0.00003	m... 0.00003
			b... 0.00002	b... 0.00016	b... 0.0001

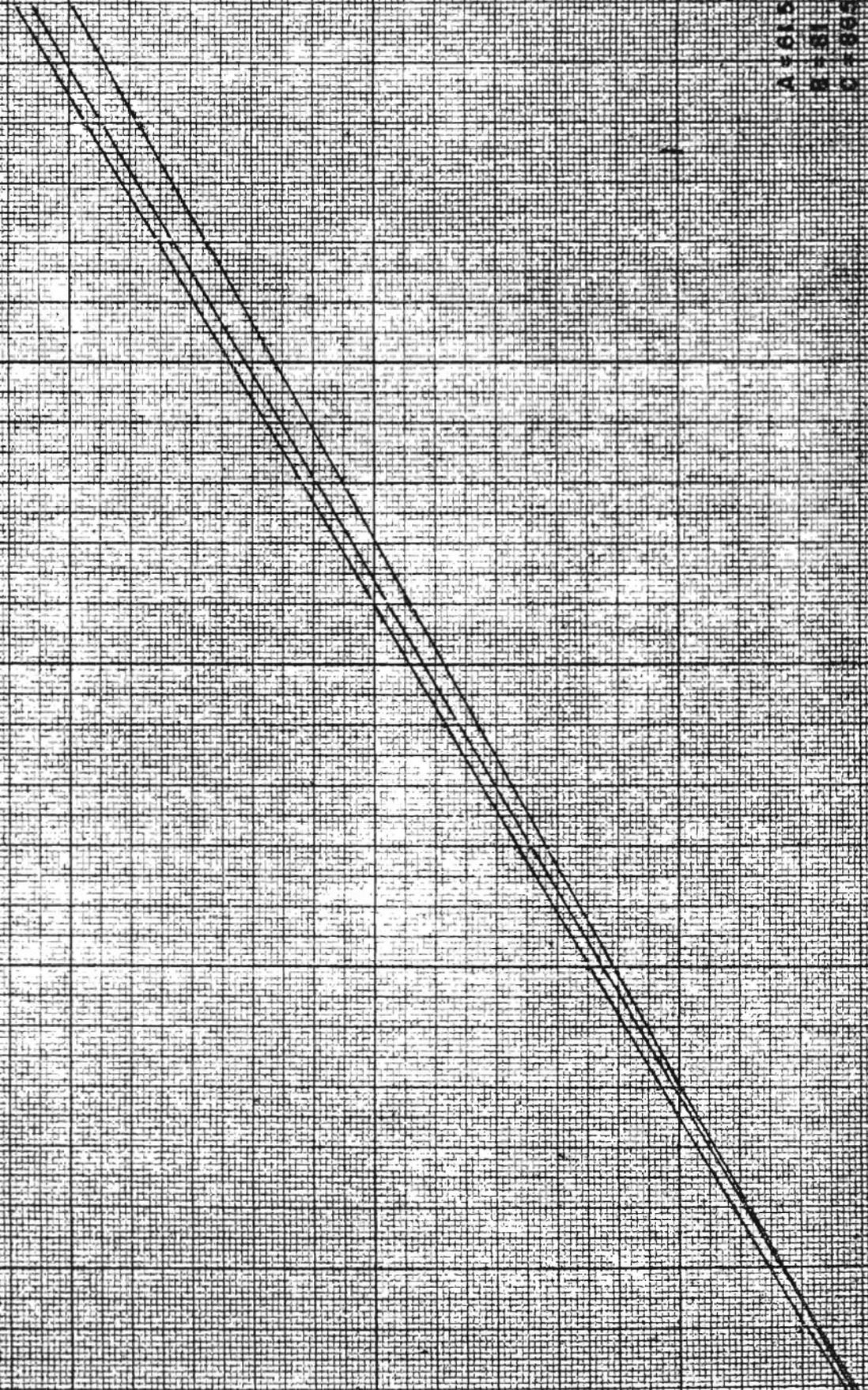
H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C	H.R. = 54 % T = 45° C	H.R. = 80 % T = 45° C	H.R. = 63.5 % T = 45° C
mgs. H ₂ O ads.					
0	0	0	0.12	0.1	0.1
10	1	1	0.87	1.08	1.16
20	1.6	2	1.62	1.98	2.2
30	2.4	3.2	2.37	2.89	3.24
40	3.1	4	3.12	3.79	4.29
50	4.	4.7	3.87	4.69	5.33
60	4.5	5.3	4.62	5.59	6.37
			r... 0.9979	r... 0.9942	r... 0.9979
			m... 0.00003	m... 0.00004	m... 0.00005
			b... 0.00012	b... 0.0001	b... 0.0001

= tiempo en días
 = humedad relativa

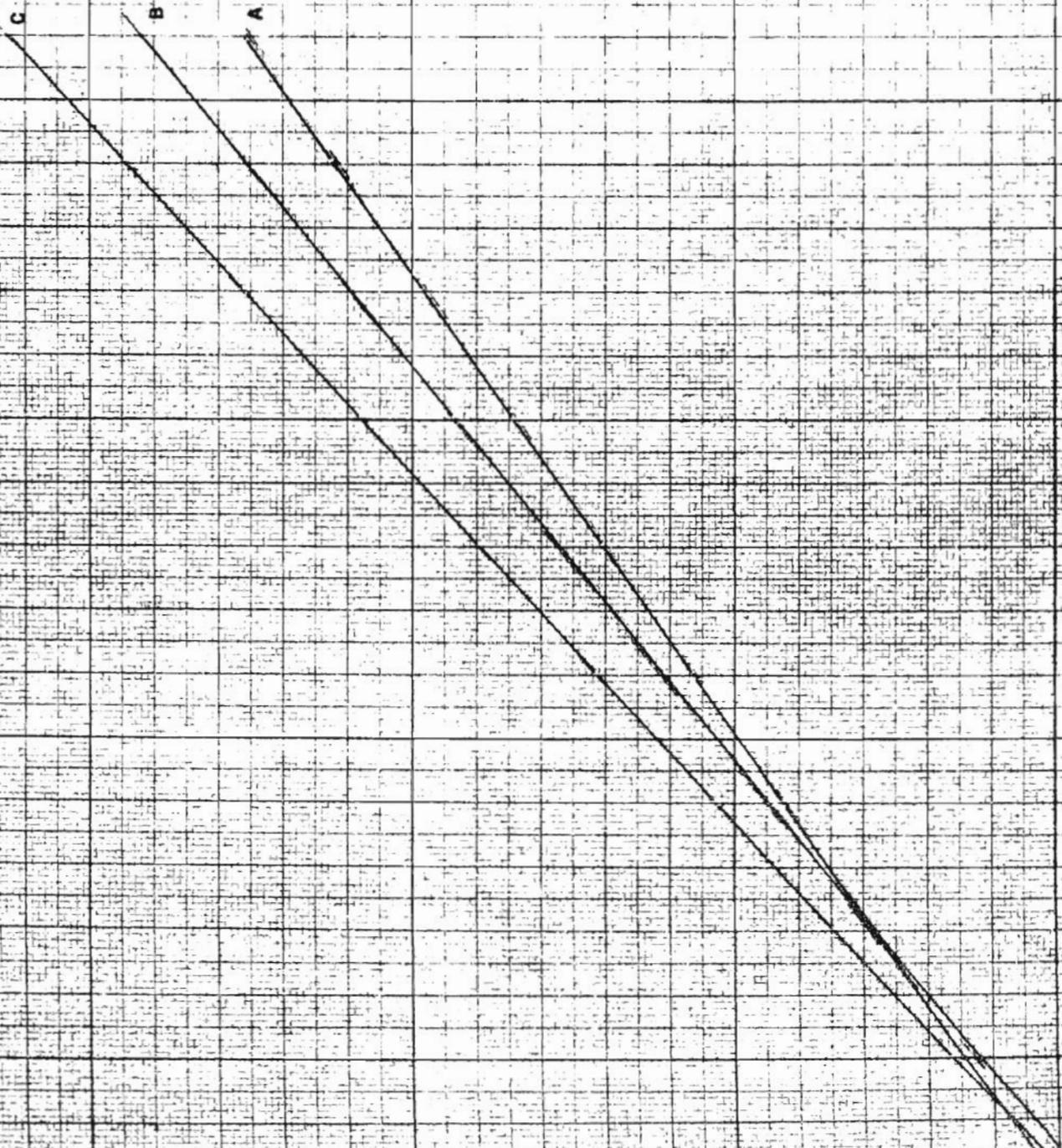
r = coeficiente de regresion
 m = pendiente

C B A

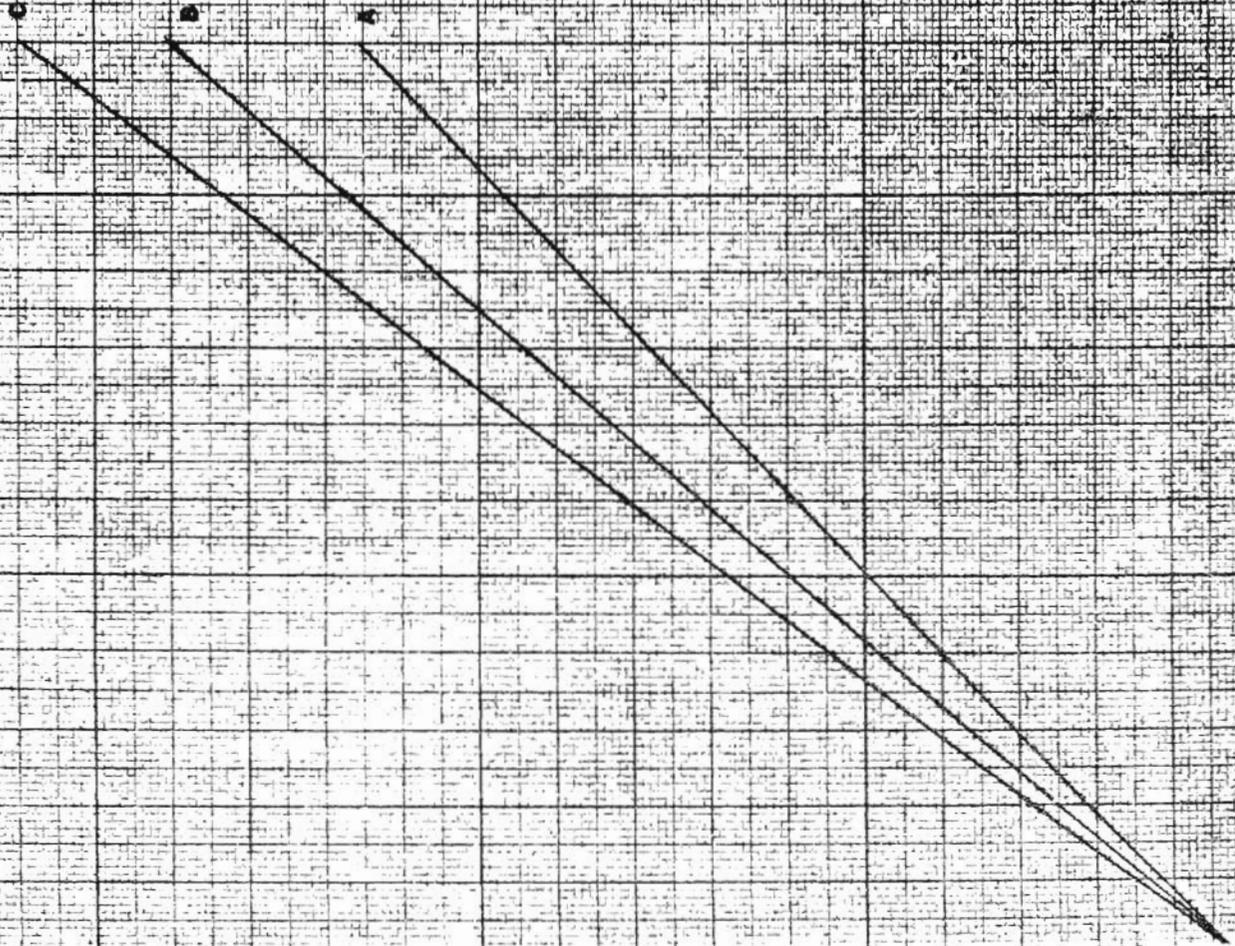
A 4615 %
B 4581 %
C 4595 %



A = 58 %
B = 81 %
C = 75 %



A = 54 %
B = 60 %
C = 63 %



DATOS DE PERMEABILIDAD REAL

FOLIA	T° 25° C			T° 35°C			T° 45°C		
	H.R. 61.5%	H.R. 81%	H.R. 86.5%	H.R. 58%	H.R. 81%	H.R. 75%	H.R. 54%	H.R. 80%	H.R. 63.5%
MS - MS	0.37	0.51	0.64	0.58	0.86	0.95	0.89	0.99	1.64
K - K	0.16	0.20	0.22	0.15	0.15	0.18	0.19	0.24	0.25
K-Adhesivo Polyetile- no	0.03	0.14	0.17	0.04	0.14	0.19	0.06	0.18	0.20
Papel Kraft Sarán	0.08	0.10	0.07	0.09	0.09	0.12	0.06	0.10	0.14
Aluminio Polieti- leno	0.009	0.002	0.009	0.003	0.002	0.004	0.007	0.004	
Papel Polyeti- leno. Aluminio Polieti- leno	0.005	0.008	0.003	0.003	0.007	0.004	0.009	0.008	0.009

Las unidades de Permeabilidad se expresan en $\text{mg H}_2\text{O}/24 \text{ horas}/\text{cm}^2$

H.R. = Humedad relativa

DATOS PORCENTUALES DE PERMEABILIDAD

FOLIA	T° 25° C			T° 35° C			T° 45° C		
	H.R. 61.5%	H.R. 81%	H.R. 86.5%	H.R. 58%	H.R. 81%	H.R. 75%	H.R. 54%	H.R. 80%	H.R. 63.5%
MS - MS	100	100	100	100	100	100	100	100	100
K - K	43.2	39.2	34.3	25.8	17.4	18.9	21.3	24.2	15.2
K-Adhesivo Polietileno	8.1	27.4	26.5	6.9	16.3	20	6.7	18.2	12.2
Papel Kraft Sarán	21.6	19.6	11	15.5	10.4	12.6	6.7	10	8.5
Aluminio Polietileno	2.43	0.39	1.4	0.52	0.23	0.42	0.78	0.40	
Papel Polietileno Aluminio Polietileno	1.35	1.56	0.46	0.52	0.81	0.42	1	0.81	0.55

El patrón de referencia (100%) son los valores del folio Celofán MS-MS

'ABLAS DE TEMPERATURA Y HUMEDAD RELATIVA

Prontuario Mensual y Anual de la Temperatura Máxima (en °C)

	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEY	OCT	NOV	DIC	AÑO	Períodos
SM	30.5	31.4	32.8	33.0	33.6	29.7	30.2	30.2	29.6	29.5	29.3	29.6	30.6	18 años
CU	32.7	33.2	34.7	34.8	34.2	32.2	32.5	32.3	31.6	31.5	31.5	31.6	32.7	13 "
LA	19.6	20.6	22.1	22.9	22.4	21.2	21.3	21.2	20.6	19.8	18.9	19.1	20.8	14 "
CF	30.8	31.6	34.1	34.1	33.0	30.8	30.9	30.7	30.0	30.3	30.0	30.2	31.4	7 "
AH	29.5	30.1	32.0	32.5	31.5	29.2	29.5	28.9	28.4	28.7	28.7	28.8	29.8	8 "
AP	24.7	25.2	26.3	26.9	25.9	25.2	25.8	25.6	25.1	24.9	24.6	24.5	25.4	7 "
IZ	32.9	32.9	33.2	33.2	32.5	30.9	31.7	31.9	31.0	31.2	32.2	32.7	32.7	21 "
AC	31.8	31.8	32.2	32.5	32.1	31.2	31.0	31.6	31.0	31.3	31.9	32.0	31.8	21 "
SA	32.1	33.4	34.5	34.7	33.3	31.6	31.9	32.0	31.2	30.9	30.9	31.1	32.5	24 "
ST	28.5	29.5	30.5	30.3	29.2	27.9	28.0	28.8	27.5	27.5	27.6	27.9	28.6	24 "
SS	29.7	31.0	32.4	32.6	31.4	29.9	30.0	30.2	29.5	28.9	28.6	28.8	30.2	25 "
IL	30.4	31.2	32.0	32.2	31.0	29.4	30.4	30.1	29.2	29.0	29.0	29.5	30.3	20 "
CJ	29.4	30.2	31.0	31.1	29.4	28.0	29.0	28.6	27.6	27.8	27.8	28.6	29.0	7 "
WC	33.5	34.1	35.8	36.2	34.2	31.8	32.2	32.0	31.5	31.8	32.3	32.7	33.2	9 "
LP	26.9	27.8	29.6	29.6	28.5	27.0	28.0	27.5	26.7	26.4	26.1	26.1	27.5	13 "
CH	34.2	35.5	36.9	37.0	35.2	33.0	33.4	33.4	32.5	32.5	32.4	33.0	34.1	21 "
SC	33.9	36.0	36.7	36.0	35.0	33.5	34.5	34.3	33.0	33.5	34.5	35.2	34.8	24 "
SC	28.7	29.9	30.8	30.6	29.5	28.0	28.6	28.8	27.8	27.8	27.7	28.0	28.9	19 "
SM	35.7	36.4	37.7	37.0	35.6	33.2	34.4	34.0	32.6	32.8	33.3	33.0	34.8	25 "
FC	34.8	35.5	36.8	37.6	34.9	32.5	33.2	33.0	31.8	31.9	32.9	34.2	34.0	9 "
CO	30.4	31.7	33.2	33.2	31.5	29.8	30.2	29.9	29.2	28.2	28.4	28.6	30.6	8 "
UN	34.3	35.0	35.9	36.6	35.1	33.2	34.4	33.8	32.6	32.7	33.2	33.7	34.2	7 "

Prontuario Mensual y Anual de la Temperatura Mínima (en °C)

	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEY	OCT	NOV	DIC	AÑO	Períodos
UN	16.0	15.9	17.1	18.1	19.0	18.8	18.5	18.6	18.0	18.6	17.5	16.4	17.8	18 años
CU	18.3	18.7	20.0	20.8	20.9	20.3	19.9	19.9	20.2	19.0	18.0	18.2	19.6	13 "
LA	11.3	11.8	12.9	14.0	14.4	14.3	14.0	14.0	14.2	13.7	12.5	11.7	13.2	14 "
CF	18.2	17.4	18.7	19.8	20.2	20.0	19.6	19.6	19.8	19.1	18.5	19.2	19.2	7 "
AH	17.3	17.0	18.4	19.5	18.9	19.5	19.3	19.1	19.1	18.1	18.4	17.4	18.7	8 "
AP	13.5	13.1	14.0	15.2	16.0	15.6	15.7	15.7	15.6	15.7	14.9	13.6	14.9	7 "
IZ	18.0	18.3	19.8	20.9	21.0	20.8	20.3	20.2	20.4	20.2	19.7	18.2	19.8	21 "
AC	21.6	21.9	23.2	24.3	24.2	23.5	23.2	23.1	23.0	23.1	22.5	22.0	23.0	21 "
SA	14.0	14.5	16.1	18.0	19.2	19.4	18.8	19.1	19.2	18.5	18.2	18.4	17.3	24 "
ST	13.8	13.8	14.8	16.5	17.2	17.3	17.0	17.1	17.2	17.0	15.6	14.5	16.0	24 "
SS	16.0	15.1	17.5	18.5	19.0	18.8	18.3	18.4	18.6	18.5	17.4	16.5	17.8	25 "
IL	18.2	18.3	19.5	20.9	20.6	19.4	19.0	19.0	19.2	19.0	17.6	16.8	18.2	20 "
CJ	16.4	16.3	18.2	19.0	19.0	18.4	18.3	18.2	18.2	18.3	17.4	16.6	17.8	7 "
MC	17.3	18.3	19.7	21.0	22.0	21.8	20.6	20.7	20.9	20.4	18.6	17.2	19.9	9 "
LP	14.2	14.3	15.6	16.8	17.3	17.3	16.9	16.7	17.1	16.2	15.6	14.8	16.1	13 "
CH	19.5	20.0	22.0	23.0	22.5	21.9	21.4	21.5	21.6	21.6	20.5	19.6	21.3	21 "
SC	19.2	19.9	21.1	22.7	23.0	23.3	22.0	22.0	21.9	21.6	20.1	19.2	21.2	24 "
SC	16.2	16.3	17.2	18.2	18.6	18.3	18.3	18.0	18.0	18.1	17.3	16.5	17.6	19 "
SM	17.3	18.0	21.1	22.6	23.0	22.3	21.4	21.6	21.8	21.7	20.3	19.1	20.9	25 "
FC	18.6	18.7	20.9	21.9	22.4	21.9	21.4	21.4	21.3	21.2	19.9	18.6	20.7	9 "
CO	14.8	14.7	16.0	17.2	17.7	17.5	17.2	17.3	17.6	17.5	16.1	14.9	16.6	8 "
UN	22.1	22.3	23.6	24.5	24.2	23.4	23.5	23.0	22.6	22.7	22.3	21.8	23.0	7 "

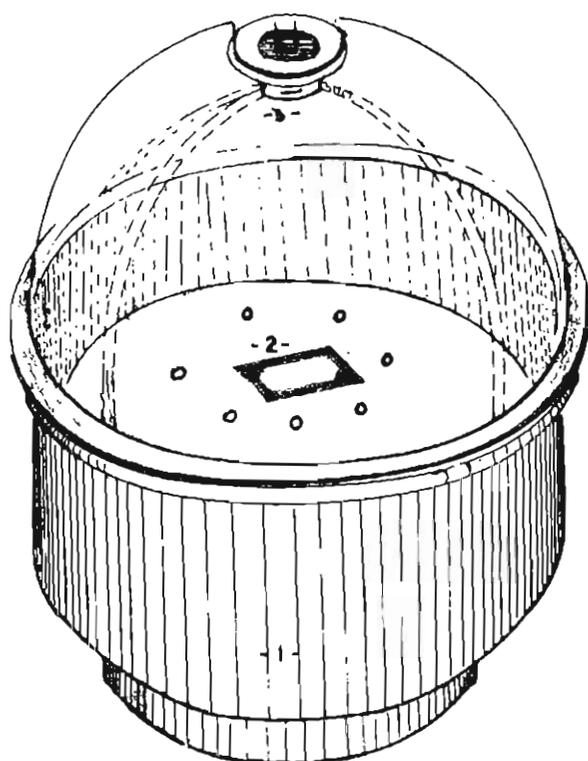
Prontuario Mensual y Anual de la Humedad Relativa del Aire (en %)

	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEY	OCT	NOV	DIC	AÑO	Períodos
SM	65	64	63	65	72	81	77	78	82	78	70	67	72	18 años
CU	61	58	58	61	69	78	78	80	87	78	69	64	70	13 "
LA	29	24	23	23	20	14	14	14	16	16	16	16	14	14 "
CF	60	58	58	58	60	76	71	74	78	71	66	63	67	7 "
AH	65	63	66	66	76	82	70	81	84	81	71	66	72	8 "
AP	72	72	71	74	82	85	81	83	86	83	86	72	78	7 "
IZ	70	67	69	72	78	83	80	82	86	84	76	72	77	21 "
AC	68	68	68	71	76	81	79	80	87	81	74	69	75	21 "
SA	69	68	68	71	78	84	82	82	85	83	77	72	78	24 "
ST	72	72	73	77	87	86	82	83	87	84	77	75	79	24 "
SS	61	67	69	69	75	81	80	80	84	72	71	66	71	25 "
IL	67	66	67	71	78	84	82	83	86	83	76	70	76	20 "
CH	68	64	69	71	81	85	83	84	89	87	79	70	77	21 "
LP	59	55	61	64	72	81	80	80	82	79	70	63	70	13 "
LP	72	70	68	70	78	86	83	85	87	84	78	75	78	9 "
CB	60	59	58	61	70	79	77	79	82	79	73	64	70	21 "
SC	61	61	64	69	75	81	77	80	84	82	74	66	73	26 "
SG	62	64	62	72	79	84	76	80	86	84	78	70	76	19 "
SM	60	59	60	62	71	79	76	77	82	82	74	62	70	25 "
FC	56	52	56	58	69	75	70	74	80	79	69	62	68	9 "
CO	69	65	66	68	77	82	77	80	84	83	80	74	75	8 "
UN	57	56	58	58	70	76	70	73	80	78	69	60	67	6 "

DESCRIPCION DEL HIGROGRAFO

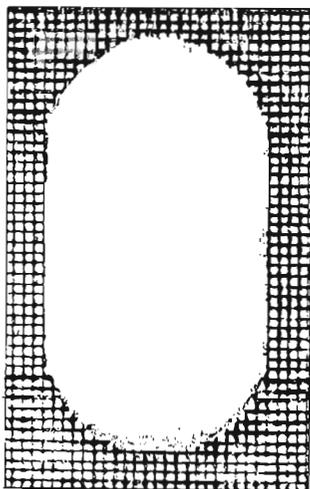
El Higrografo registra continuamente la humedad relativa del aire. El elemento sensible de este aparato son 5 haces de cabellos especiales dispuestos verticalmente, los cuales experimentan una dilatación regular en función de la humedad transmitiendo este movimiento a un sistema de palancas y registrándose el valor de la humedad relativa en una hoja de papel especial.

D E S E C A D O R



- 1 - SOLUCION ACUOSA SOBRESATURADA
- 2 - FOLIA CONTENIENDO LA SILICA GEL ENCAPSULADA
- 3 - ATMOSFERA SATURADA A HUMEDAD CONSTANTE

F O L I A



BIBLIOGRAFÍA

- Dalesio, G. y Helman, A. "PREDICCIÓN DE LA ESTABILIDAD DE DROGAS Y MEDICAMENTOS". CAEME (Cámara Argentina de Especialidades Medicinales). Buenos Aires, Argentina, 1971.
 - Dupont. "DUPONT CELLU-FILMS, TIPOS, PROPIEDADES Y USOS" . Mayo - 1971, U.S.A.
 - Glasstone, S. "TRATADO DE QUÍMICA FÍSICA" , 7a. Edición, Ediciones Aguilar, Madrid, 1970.
 - Grube L. Hufnagel, S. Klingelholler, T. "EL TÉCNICO FARMACÉUTICO, 2a. Edición, Editio Cantor Aulendorf, Nuremberg, República Federal de Alemania, 1977.
 - Lachman, L. y Lieberman H. "THE THEORY AND PRACTICE OF INDUSTRIAL PHARMACY". Lea & Febiger, Philadelphia, U.S.A. 1970.
 - Maron, S. y Prutton, C. "PRINCIPLES OF PHYSICAL CHEMISTRY" 4a. edición, Collier Mac Millan Student Editions, N.Y. U.S.A. 1967.
 - Martínez, H.G. "CONSULTA PERSONAL EN COMPAÑÍA CELPAC", División Cajas y Bolsas, San Salvador, 1978.
 - Méndez, E.A. "CONSULTA PERSONAL". Laboratorios Bayer de C.A., San Salvador, 1978.
 - Merck "SECADO EN EL LABORATORIO", Darmstadt, Alemania, 1975.
 - Merck "TABLAS AUXILIARES PARA EL LABORATORIO QUÍMICO" Darmstadt, - Alemania, 1975.
-

- National Research Council "INTERNATIONAL CRITICAL TABLES OF NUMERICAL DATA PHYSICS, CHEMISTRY AND TECHNOLOGY" Vol. I.
- Nudelman, N. " ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS" Librería El Ateneo, Ed. Buenos Aires, Argentina, 1975.
- Pérez Vega, R. "CONSULTA PERSONAL" en Compañía Celpac, Div. de Cajas y Bolsas, San Salvador, 1979.
- Revista Celovista "BRITISH CELLOPHANE LIMITED PUBLICITY SERVICES" Beth Road, Bridwater, Somerest, Inglaterra, 1975.
- Schaum "ESTADISTICA GENERAL" The Mc Graw Hill Book Co. Inc. New York, U.S.A. 1963.
- Servicio Meteorológico "ALMANAQUE SALVADOREÑO". Publicado por la Dirección General de Recursos Renovables, San Salvador, 1978.
- Smith, J. "MODERN PACKAGING", Vol. 40. Nº 4-2. Executive and Editorial Offices for Modern Packaging Encyclop. New York. U.S.A. 1967.
- Societe La Cellophane. "CELLOPHANE FILM AND PACKAGING", Div. Exportation, 110 Bd. Haussmann. París, Francia, 1975.
- Vian, A. y Ocon J. "ELEMENTOS DE INGENIERIA QUIMICA", 4a. Edición, Ediciones Aguilar, S.A., Madrid, 1964.
- Watson, K.M. "PRINCIPIO DE LOS PROCESOS QUIMICOS" Tomo I. Balances de Materia y Energía. Edit. Reverté S.A., España. 1964.