



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

**POLIMEROS EN LAS INDUSTRIAS
FARMACEUTICA, COSMETICA Y ALIMENTARIA.**

T E S I S

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

p r e s e n t a

GABRIELA HERRERA VILLEGAS

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pág.
1. INTRODUCCION	1
2. OBJETIVOS	6
3. GENERALIDADES SOBRE POLIMEROS	7
4. CLASIFICACION DE LOS POLIMEROS QUE SE UTILIZAN EN LAS INDUSTRIAS FARMACEUTICA, COSMETICA Y ALIMENTARIA . . .	9
4.1 Estructura o composición de los Polímeros Naturales	16
4.2 Aplicaciones de los Polímeros Naturales	
- Polímeros en la Industria Farmacéutica	53
- Polímeros en Medicina y Odontología	74
- Polímeros en la Industria Cosmética	78
- Polímeros en la Industria Alimentaria	84
- Polímeros en envases, empaques y dispositivos de administración	92
4.3 Estructura o composición de los Polímeros Sintéticos	101
4.4 Aplicaciones de los Polímeros Sintéticos	
- Polímeros en la Industria Farmacéutica	145
- Polímeros en Medicina y Odontología	159
- Polímeros en la Industria Cosmética	166
- Polímeros en la Industria Alimentaria	171
- Polímeros en envases, empaques y dispositivos de administración	176
5. CONTAMINACION Y TOXICIDAD. CONCEPTOS GENERALES	185
6. TOXICIDAD CON MATERIALES POLIMERICOS	192
6.1 Toxicidad de los polímeros que se utilizan en la Industria Farmacéutica	201
6.2 Toxicidad de los polímeros que se utilizan en Medicina y profesiones relacionadas	243

6.3 Toxicidad de los polímeros que se utilizan en la Industria Cosmética	284
6.4 Toxicidad de los polímeros que se utilizan en la Industria Alimentaria	305
6.5 Toxicidad de los polímeros que se utilizan en envases, empaques y dispositivos de administración	320
7 NORMAS DE CONTROL	364
8 METODOS DE ANALISIS	387
9. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES	441
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	444

1. INTRODUCCION.

El estudio de los polímeros comienza con la aceptación de la hipótesis macromolecular, en el año de 1920, debido en gran parte a los estudios de Staudinger y a la notable serie de investigaciones efectuadas por Carothers en 1929, quien proporcionó pruebas que verificaban la teoría macromolecular (57). Sin embargo, no fue sino hasta el año de 1930 cuando comenzó a surgir el estudio de los polímeros, aún cuando ya se utilizaban desde mucho tiempo antes. Las moléculas poliméricas son tan importantes para el hombre y su tecnología, que actualmente las dimensiones industriales de los polímeros han alcanzado una gran magnitud.

La ciencia de las macromoléculas está constituida por los materiales biológicos o naturales y los no biológicos o sintéticos, ambos de gran importancia. Los polímeros naturales forman la base de la vida y constituyen gran parte del alimento del hombre. Entre éstos se encuentran los polisacáridos como el almidón y la celulosa, que nos proporcionan alimento y vestido; las proteínas, que forman parte importante de nuestro cuerpo, lo mantienen unido y lo hacen funcionar, y los ácidos nucleicos, que controlan la herencia genética a nivel molecular.

Dentro de los materiales biológicos se encuentran también los polímeros naturales modificados obtenidos por reacciones de transformación de polímeros naturales como el almidón y la celulosa y en donde la polimerización es pequeña, conservándose la estructura principal del polímero inicial. Como ejemplos puede citarse a la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa -

sódica y el almidón hidroxietílico, entre otros.

Los polímeros no biológicos están constituidos principalmente por materiales sintetizados por el hombre y utilizados para fabricar los plásticos, las fibras y los elastómeros. Hoy en día estas sustancias son verdaderamente indispensables para nuestro vestido, habitación, transporte y comunicación, así como --- para las comodidades de la vida moderna. No obstante, ningún material ha recibido tanta atención ni ha encontrado aplicaciones tan variadas como las sustancias agrupadas bajo el nombre genérico de plásticos.

Existen diversas formas de clasificar a los polímeros. Esta clasificación puede hacerse en base a su origen, composición química, estructura, procedimientos de obtención, propiedades físicas y químicas, etc. (221,250, 321, 322, 559), pero cualquiera -- que sea el método de clasificación éste nos ayudará a conocer -- las características propias de cada polímero así como sus ventajas y limitaciones con respecto a su obtención, manejo, utilización y problemas de contaminación o toxicidad derivados de su -- uso.

Los problemas de contaminación que resultan del uso de estos materiales derivan de la naturaleza misma del polímero cuando éste forma parte de productos farmacéuticos, cosméticos, alimentarios o sus envases, o bien se originan durante su procesado. En general, puede decirse que los polímeros naturales no presentan grandes problemas de toxicidad originados por su uso; las reacciones adversas que se observan se deben principalmente a una

sensibilidad del paciente al contacto con el material. Posteriormente se discutirán algunos casos que involucran el uso y la contaminación con polímeros naturales.

En cambio, con los polímeros sintéticos no sucede lo mismo. En la composición de estos materiales generalmente se encuentran presentes aditivos añadidos con el objeto de facilitar su procesamiento, modificar sus propiedades físicas o químicas para hacerlos más útiles, mejorar la apariencia del producto terminado, etc. - Estas sustancias, junto con los monómeros de partida, pueden acarrear problemas al hacer uso del material ya sea en forma interna o externa o aún estando sólo en contacto con el medicamento, cosmético o alimento, como es el caso de los envases y dispositivos de administración. El problema no lo origina el polímero mismo, ya que debido a su alto peso molecular es difícil que produzca algún tipo de contaminación; son los monómeros y aditivos, -- por lo general de bajo peso molecular, quienes son lixiviados -- del polímero y se disuelven, transfiriéndose del envase al producto con el cual está en contacto el material polimérico (124), pudiendo así producir desde una reacción alérgica leve hasta efectos tóxicos severos, e incluso la muerte.

Por consiguiente, es de suma importancia tener un control -- tanto de los monómeros y aditivos que intervienen en la producción de los polímeros como de los productos resultantes de las -- reacciones de polimerización. Su estudio se basa en los reglamentos legales establecidos por la FDA (Food and Drug Administration) en el Code of Federal Regulations y por las Farmacopeas para el empleo seguro de los polímeros. En estos códigos se especi-

can las normas de control que debe cumplir cada polímero y los métodos de ensayo a seguir, así como también los límites permisibles de las sustancias que pueden producir contaminación. En caso de que la hubiera, debe hacerse una investigación para determinar las causas que la produjeron y los posibles efectos tóxicos que podrían suscitarse, a corto o largo plazo, en los seres humanos.

La rápida introducción a la práctica farmacéutica y médica de artículos plásticos tales como contenedores, jeringas, tubercifas, películas y un sinnúmero de otros artículos ha ocasionado -- ciertos problemas; sin embargo, la tecnología de estos materiales está tan avanzada en la actualidad que ya es posible dirigir su fabricación en forma conveniente para una aplicación determinada, siendo evidente que con el aumento en el número de nuevos polímeros sintéticos también se incrementan las posibilidades de utilizarlos en campos en los que antes ni siquiera se pensaba -- que pudieran ser aplicados y además con tanto éxito, como sucede en Medicina y Odontología.

Hoy en día el uso de los materiales plásticos ya es completamente indispensable. Sus controles en medicina deben ser aún -- más estrictos que en las industrias Farmacéutica, Cosmética y -- Alimentaria debido a lo delicado de su utilización como sustitutos de tejidos en forma de implantes o como dispositivos prostéticos internos o externos, pues al estar en contacto con alguna parte del cuerpo humano o formar parte de él, es obvio que su período de contacto será mucho más prolongado y habrá mayor posibi

lidad de que se presenten problemas de incompatibilidad tisular, así como de contaminación o toxicidad.

Es por ésto que debe disponerse de toda la información científica posible para guiar al fabricante a producir un artículo plástico el cual deberá funcionar en forma repetida, de una manera idéntica y bajo diferentes condiciones de almacenamiento, - asegurándose que ningún daño posible afectará directa o indirectamente al usuario o consumidor.

En resumen, se espera que el presente estudio sirva como -- fuente de información útil para todos aquéllos interesados en encontrar más y mejores usos de los materiales poliméricos, y al mismo tiempo ponga sobre aviso de los problemas que pueden generarse por el uso incorrecto de los polímeros si no se toman las debidas precauciones.

*

2. OBJETIVOS.

Los objetivos fundamentales de este estudio son los siguientes:

- Hacer una clasificación sistemática de los polímeros en base a sus aplicaciones en las industrias Farmacéutica, Cosmética y Alimentaria.
- Agrupar a estos polímeros tomando en consideración propiedades como : estructura, composición y peso molecular.
- Dar a conocer las incompatibilidades, reacciones adversas, - problemas de contaminación y efectos tóxicos que se han presentado tanto en animales como en humanos por la administración o el contacto con estos materiales poliméricos.
- Determinar las causas que pudieron haber provocado la toxicidad.
- Establecer las normas de control y los métodos de análisis - aplicables a los polímeros para asegurar su mejor utiliza-
ción dentro de estas industrias.
- Dar algunas recomendaciones que pudieran ser de utilidad para el uso de los polímeros, tratando de evitar o corregir -- los problemas generados por su utilización.

3. GENERALIDADES SOBRE POLIMEROS.

Todas las sustancias naturales o sintéticas cuyo peso molecular es elevado reciben el nombre de macromoléculas o polímeros. - El término polímero se aplica a aquellas sustancias formadas por un gran número de unidades estructurales repetidas de bajo peso molecular unidas por enlaces covalentes. La palabra polímero deriva del griego: poli-muchos, meros-parte, ésto es, muchas partes - (14).

Los polímeros son compuestos orgánicos en cuyas moléculas, - muy grandes en comparación con las de otras sustancias orgánicas, existe siempre una agrupación determinada de átomos o moléculas sencillas denominadas monómeros, que en elevado número y determinado orden se repiten en la agrupación molecular constituyendo la molécula fundamental del polímero. El proceso mediante el cual estos monómeros experimentan una combinación múltiple para formar macromoléculas recibe el nombre de polimerización (78).

La longitud de la cadena del polímero viene especificada por el número de monómeros o unidades que se repiten en la cadena, y este número promedio recibe el nombre de grado de polimerización. El peso molecular promedio de un polímero es el producto del peso molecular de la unidad repetitiva (monómero) por el grado de polimerización.

Las propiedades físicas y químicas de los polímeros son muy distintas de las que presentan las sustancias formadas por moléculas sencillas. Su gran inercia química los hace inatacables por -

Los ácidos, las bases y los agentes atmosféricos; poseen además - una elevada resistencia mecánica gracias a la cual soportan bien la tracción y la cizalladura y es muy difícil que se rompan y desgasten. Otras propiedades importantes son su elasticidad o rigidez, según el polímero de que se trate; su baja densidad (entre 0.9 y 1.8 g/cm³) y su facilidad de obtención a bajas temperaturas, lo que permite fabricarlos en gran escala (391).

La gran variedad de polímeros existente responde a marcadas - diferencias entre los monómeros iniciales. Los distintos polímeros pueden diferenciarse entre sí por su constitución química (relacionada con el proceso de obtención) y por la estructura de sus moléculas. Esta estructura depende de la posición y del número de puntos de unión entre las moléculas de la sustancia o sustancias que polimerizan.

Si los monómeros se encuentran unidos por sus extremos formando una cadena unidimensional, las macromoléculas reciben el nombre de polímeros lineales. Cuando al polimerizar se establecen en la cadena principal dos o más puntos de unión se originan polímeros ramificados, y cuando las macromoléculas están formadas por cadenas y ramificaciones entrelazadas constituyendo una red tridimensional, se les llama polímeros reticulados (349).

4. CLASIFICACION DE LOS POLIMEROS QUE SE UTILIZAN EN LAS INDUSTRIAS FARMACEUTICA, COSMETICA Y ALIMENTARIA.

Para clasificar a los polímeros en una forma que resulte --- práctica y útil debemos considerar primero los tres grupos principales en los cuales pueden dividirse, tomando como base su origen o procedencia:

1. Polímeros naturales
2. Polímeros naturales modificados
3. Polímeros sintéticos

Esta agrupación es conveniente debido al gran número de polímeros con aplicaciones en las industrias que integran el presente estudio. Además, es necesario conocer la estructura o composición de cada uno de ellos para poder comprender su acción y comportamiento dentro de las formulaciones en las cuales se utilizan como principios activos, excipientes, materiales de empaque, etc.

En la clasificación de los polímeros naturales se agrupará a los naturales modificados, cuya estructura deriva de la molécula principal del polímero natural que les dió origen.

Dentro de los polímeros sintéticos se encuentran agrupados - los copolímeros, compuestos formados por unión de dos o más monómeros diferentes, los cuales originan materiales poliméricos cuyas posibilidades de utilización en estas industrias son extensas, superando muchas veces las propiedades que presentan los homopolímeros, formados por unión de moléculas de un solo monómero.

A continuación se presenta una clasificación que agrupa tanto a los polímeros naturales como a los sintéticos con las subdivisiones necesarias para facilitar la clasificación, así como los cuadros sinópticos en donde se relaciona a los materiales poliméricos con su composición y aplicaciones dentro de las industrias Farmacéutica, Cosmética y Alimentaria. Se incluye además a los que se usan en Medicina y Odontología y en la fabricación de envases, --- pues comprenden una gran parte de los polímeros plásticos conocidos y utilizados en la actualidad.

•

POLIMEROS NATURALES

POLISACARIDOS

1. Almidón
2. Derivados del almidón
 - Almidones modificados o purificados
 - 1) Amilosa de almidón purificada
 - 2) Almidón pregelatinizado
 - Almidón hidroxietílico (2-Hidroxietil almidón)
 - Amilosulfato sódico (Amilopectina sulfato de sodio)
 - Glicolato sódico de almidón (Carboximetilalmidón) (Primogel)
3. Dextrina
4. Inulina
5. Endotoxina bacteriana
6. Estatolona
7. Poliferosa (Jefron)
8. Dextranos
 - Dextrán 10
 - Dextrán 40 (Rheomacrodex)
 - Dextrán 70 (Macrodex)
 - Dextrán 75 (Gentrán)
 - Dextrán 110 (Dextravén 110)
 - Dextrán 150 (Dextravén 150)
9. Arabinogalactano
10. Celulosa
11. Derivados de la celulosa
 - Acetato de celulosa (Celulosa regenerada) (Seda o rayón purificado)
 - Acetoftalato de celulosa (Celacefato)
 - Algodón (Algodón hidrófilo, purificado o absorbente)
 - Carboximetilcelulosa
 - Carboximetilcelulosa sódica (CMC Na) (Glicolato sódico de celulosa)

- Celofán (Francefán)
 - Celuloide (Piralina)
 - Celulosa microcristalina (Avicel)
 - Celulosa oxidada (Oxigel)
 - Celulosa sódica (Curlosa)
 - Colodión
 - Colorresina
 - Diacetato de celulosa
 - Etilcelulosa (Etoce)l
 - Etilhidroxietylcelulosa (Etulos)
 - Fosfato sódico de celulosa
 - Hemicelulosa (Ispagula; Plantago seed o psyllium; semilla de zaragatona) (Metamucil)
 - Hidroxietylcelulosa
 - Hidroxietylmetilcelulosa (Tilosa)
 - Hidroxipropilcelulosa
 - Hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa)
 - Lino (Linaza; semilla de lino)
 - Metilcelulosa (Metocel)
 - Metiletylcelulosa
 - Nitrato de celulosa
12. Pectina
13. Lignina
14. Heparina sódica (Heparina o Acido heparínico) (Liquemine)
15. Gomas
- Goma de Algarroba (Ceratonia o Locust bean gum)
 - Goma Arábiga (Acacia)
 - Goma Ghatti (Indica)
 - Goma Guar (Guarán)
 - Goma Karaya (Esterculia)
 - Goma Tragacanto (Adragante)
 - Goma Xantán
 - Agar-agar (Agar o Gelosa)
 - Agar danés (Furcellarán)
 - Alginato de calcio
 - Alginato de sodio (Algina)

- Carroyaén (Carragantina o Mucago de Irlanda)
- Fucus
- Laminaria
- Membrillo (Cydonium o Quince seed)
- Sulfato de Condroitina (Acido Condroitinsulfúrico)
- Tamarindo

16. Resinas

- Almaciga (Mástic)
- Cáñamo (Cannabis; marihuana, haschish o cáñamo de la India)
- Colofonia (Resina; Rosina o pez griega)
- Coloquintida (Naranja purgante o Bitter apple)
- Eriodictio (Yerba santa)
- Goma laca (Shellac)
- Guayaco
- Kava (Kava-kava)
- Pez de Borgoña
- Sandaraca

17. Glucorresinas

- Jalapa
- Orizaba (Ipomea o Escamonea mexicana)
- Podófilo (Podofilina; Manzana de mayo)

18. Oleorresinas

- Copaiba
- Elemi
- Helecho macho (Aspidium)
- Jengibre
- Pimiento (Chile o Pimentón)
- Pino blanco
- Trementina
- Trementina de Burdeos
- Trementina de Venecia (Trementina de Alerce)
- Derivados de la Trementina
 - 1) Resinas terpénicas
- Yemas de Alamo

19. Gomorresinas

- Amoniaco

- Galbano
- Gutagamba

20. Oleogomorresinas

- Asafétida
- Mirra

21. Bálsamos

- Bálsamo de Perú
- Bálsamo de Tolú
- Bálsamo Traumático (Bálsamo de Turlington)
- Benjuf (Benzofina)
- Estoraque (Estoraque líquido o styrax)

PROTEINAS

Protefnas simples

22. Escleroproteinas

- Colágeno (Osefna o Catgut)
- Cola de pescado (Cola pez o Ictiocola)
- Gelatina (Cola blanca) (Gelfoam)
- Derivado de la gelatina
 - 1) Poligelina (Haemaccel)
- Seda natural

23. Globulinas

- Glucagón
- Insulina

Protefnas compuestas

24. Enzimas

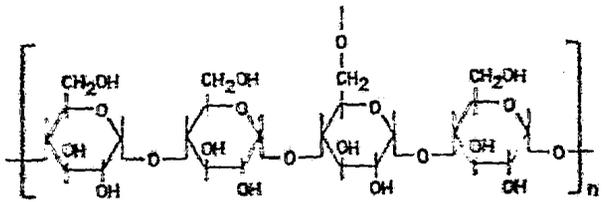
- L-Asparaginasa
- Bromelaina (Bromelina o Ananase)
- Desoxirribonucleasa
- Fibrinolisisina (Plasmina)

- Hialuronidasa
 - Pancreatina
 - Papaina (Tromasín)
 - Pepsina
 - Quimotripsina (α -quimotripsina activa)
 - Renina
 - Sutilains
 - Tripsina cristalizada
25. Fosfoproteínas
- Caseína
26. Glucoproteínas
- Ancrod
27. Hormonas
- Aprotinina
28. Derivado de hormonas
- Fosfato de Poliestradiol (PEP) (Estradurina)

POLIISOPRENOS

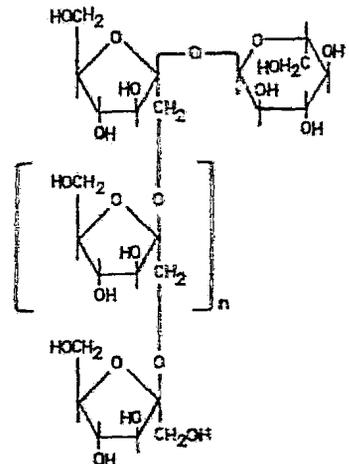
29. Caucho (Hule o Caucho natural; Goma elástica)
30. Derivados del caucho
- Caucho regenerado (Ebonita o Goma dura)
 - Hidrocloruro de caucho (Pliofilm)
31. Gutapercha (Goma plástica)
32. Chicle (Goma de mascar)
33. Balata

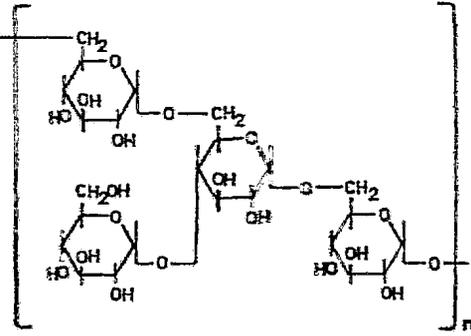
ESTRUCTURA O COMPOSICION
DE LOS
POLIMEROS NATURALES

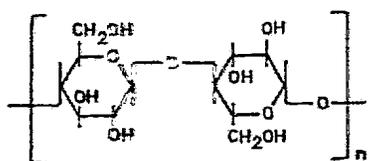
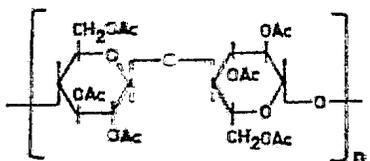
POLIMERO	ESTRUCTURA O COMPOSICION
POLISACARIDOS	
<p>1. ALMIDON</p> <p>* PM amilosa: 50,000-300,000</p> <p>PM amilopectina: 100,000-100 millones</p>	<p>Consiste en los gránulos separados del grano maduro de maíz (<i>Zea mays</i>) (Gramíneas), de trigo (<i>Triticum aestivum</i>) (Gramíneas), de arroz (<i>Oryza sativa</i>) (Gramíneas), de maranta o arrurruz (<i>Maranta arundinacea</i>) (Marrantáceas), de cúrcuma (<i>Curcuma longa</i>) (Curcumáceas), de tapioca o cassava (<i>Manihot utilissima</i> o <i>M. esculenta</i>) (Euforbiáceas) o de los tubérculos de papa (<i>Solanum tuberosum</i>) (Solanáceas).</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Mezcla de dos polisacáridos estructuralmente distintos: la amilosa (27%), soluble en agua, y la amilopectina (73%), insoluble en ella. La amilosa es una molécula lineal no ramificada compuesta de 250 a 300 restos de D-glucosa, unidos por enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ glucosídicos. La amilopectina se encuentra muy ramificada y está formada por 1,000 o más restos de D-glucosa unidos por enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ en la cadena y $\alpha(1\rightarrow6)$ en los puntos de ramificación.</p> <p>Por tratamiento con ácido o por la acción de enzimas, estos componentes sufren hidrólisis dando sucesivamente dextrina, maltosa y, finalmente, D-glucosa.</p>

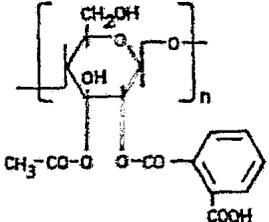
* Los pesos moleculares indicados son valores promedio.

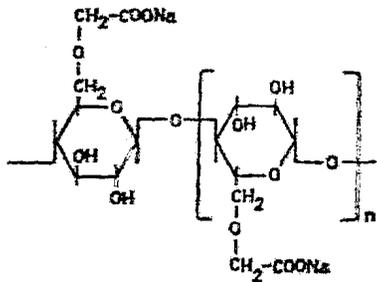
<p>2. DERIVADOS DEL ALMIDON</p> <p>- Almidones modifica- dos o purificados</p> <p>1) Amilosa de almi- dón purificada</p>	<p>Su estructura y composición se in- dican en el almidón.</p>
<p>2) Almidón pregelati- nizado</p>	<p>Almidón química o mecánicamente -- procesado para romper por completo o en parte los gránulos en presencia - de agua.</p>
<p>- Almidón hidroxietfli- co</p> <p>PM: 400,000</p>	<p>Contiene más de 90% de amilopecti- na. Se prepara por tratamiento con - óxido de etileno a fin de eterificar con grupos hidroxietilo un promedio de 7 a 8 de los grupos hidroxilo en cada 10 unidades de glucosa.</p>
<p>- Amilosulfato sódico</p>	<p>Sal sódica de la forma sulfatada - de la amilopectina obtenida de la pa- pa (<i>Solanum tuberosum</i>) (<i>Solanáceas</i>).</p>
<p>- Glicolato sódico de almidón</p>	<p>Sal sódica de un éter carboximetí- lico de almidón obtenido del almidón de papa (<i>Solanum tuberosum</i>) (<i>Solaná- ceas</i>).</p> <p>Polisacárido que contiene un grupo carboximetilo de sodio por cada 4 -- unidades de glucosa.</p> <p>Contiene de 2.8 a 4.2% de sodio -- calculado en base seca.</p>
<p>3. DEXTRINA</p>	<p>Polisacárido formado como producto intermedio en la hidrólisis del almi- dón a glucosa por acción de ciertas enzimas como la α-amilasa, o por ca- lentamiento de almidones no modifica- dos.</p> $(C_6H_{10}O_5)_n \cdot x H_2O$

<p>4. INULINA</p> <p>PM: 5,000</p>	<p>Gránulos obtenidos de los tubérculos de <i>Dahlia variabilis</i>, <i>Helianthus tuberosus</i> y otros géneros de la familia de las Compuestas.</p>  <p>n= 35</p> <p>Polisacárido lineal constituido por restos de D-fructosa unidos por enlaces $\beta(2 \rightarrow 1)$.</p>
<p>5. ENDOTOXINA BACTERIANA</p> <p>PM: 100,000-900,000</p>	<p>Lipopolisacárido complejo derivado de la membrana de la célula bacteriana y muchas veces liberado -- por lisis de la bacteria.</p>
<p>6. ESTATOLONA</p>	<p>Polisacárido polianiónico compuesto de ácido galacturónico, galactosa, galactosamina, glucosa, arabinosa, xilosa y ramnosa.</p> <p>Se produce por fermentación de un cultivo sumergido, utilizando <i>Penicillium stoloniferum</i>.</p>

<p>7. POLIFEROSA</p>	<p>Quelato formado por un carbohidrato polimerizado derivado de la sacarosa y alrededor de 45% de hierro, - en el cual el ión (Fe) metálico está secuestrado dentro del carbohidrato.</p>
<p>8. DEXTRANOS</p> <p>PM: 40 millones</p> <ul style="list-style-type: none">- Dextrán 10 PM: 10,000- Dextrán 40 PM: 40,000- Dextrán 70 PM: 70,000- Dextrán 75 PM: 75,000- Dextrán 110 PM: 110,000- Dextrán 150 PM: 150,000	<p>Polisacáridos producidos por fermentación de la sacarosa mediante la acción de un sistema enzimático presente en la bacteria <i>Leuconostoc mesenteroides</i>.</p>  <p>Contienen un esqueleto formado por unos 200,000 restos de D-glucosa unidos por enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$ en su cadena principal y por enlaces $\alpha(1\rightarrow4)$ en sus cadenas laterales.</p> <p>Los dextranos nativos generalmente tienen un alto peso molecular. Los dextranos de utilidad clínica de peso molecular más bajo se preparan mediante depolimerización controlada - (por hidrólisis parcial ácida, con una dextranasa fúngica o por vibración ultrasónica) de dextranos nativos, mediante fermentación controlada o por síntesis.</p>
<p>9. ARABENOGALACTANO</p>	<p>Polisacárido extraído con agua de la madera del alerce de Occidente.</p>

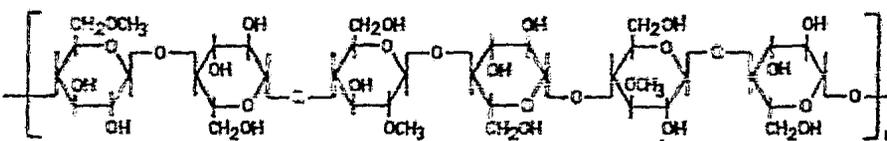
	<p>Contiene restos de galactosa y - arabinosa en una proporción aproximada de seis de la primera por una de la segunda.</p>
<p>10. CELULOSA PM: 1-2 millones</p>	<p>Polisacárido obtenido de la madera de pino y abeto, el cual constituye el material de sostén de las membranas celulares de las especies vegetales.</p>  <p>$n = 7,000 - 11,000$</p> <p>Está constituida por cadenas lineales no ramificadas formadas por restos de glucosa unidos por enlaces $\beta(1 \rightarrow 4)$ glucosídicos. Por hidrólisis total da glucosa, y por hidrólisis parcial se obtiene celobiosa.</p>
<p>11. DERIVADOS DE LA CELULOSA - Acetato de celulosa</p>	<p>Forma fibrosa de la celulosa regenerada.</p>  <p>$n = 300 - 700$</p>

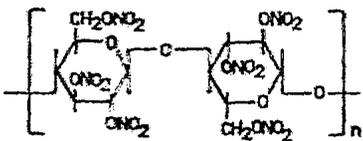
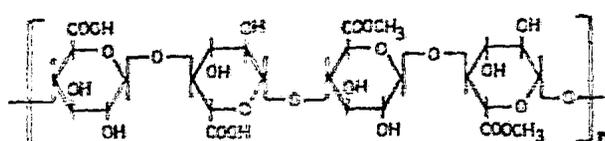
	<p>Se obtiene por reacción de la celulosa con anhídrido y ácido acético - en presencia de ácido sulfúrico.</p>
<p>- Acetofталato de celulosa.</p>	<p>Producto de la reacción de anhídrido ftálico con un éster parcial de acetato de celulosa, en el cual alrededor de la mitad de los grupos hidroxilo están acetilados y alrededor de un cuarto están esterificados con uno de los dos grupos ftálico.</p> <div style="text-align: center;">  <p>The diagram shows a pyranose ring representing a cellulose unit. The ring is enclosed in brackets with a subscript 'n'. The top carbon (C1) is bonded to a CH₂OH group. The right carbon (C4) is bonded to an oxygen atom that forms part of a polymer chain linkage. The bottom carbon (C6) is bonded to a CH₂OH group. The left carbon (C2) has a hydroxyl group (OH) pointing down. The right carbon (C3) has a phthalate ester group attached, consisting of an oxygen atom bonded to a carbonyl group (C=O), which is further bonded to a benzene ring. The benzene ring has a carboxylic acid group (COOH) at the para position relative to the ester linkage.</p> </div> <p>Contiene de 17 a 23% de grupos acetilo (-OC₂H₃) y de 30 a 40% de grupos ftálico³ (o-carboxi-benzofilo), -- calculados en base anhidra, libre de ácido.</p>
<p>- Algodón</p>	<p>Pelos convenientemente tratados, extraídos de las semillas de algunas variedades cultivadas de <i>Gossypium hirsutum</i> (Malváceas), o de otras especies de <i>Gossypium</i> (<i>G. barbadense</i>, <i>G. herbaceum</i> y <i>G. arboreum</i>).</p> <p>n= 7,000 - 11,000</p> <p>Consiste casi exclusivamente en celulosa, polímero glucopiranosico lineal con enlaces β (1→4).</p> <p>Sin tratamiento previo, las fibras están acompañadas de sustancias extrañas o impurezas provenientes del propio fruto, tales como resinas, -- aceites, colorantes, mucílagos, ácidos, álcalis, materia grasa y sustancias hidrosolubles.</p>

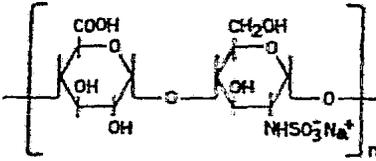
<p>- Carboximetilcelulosa</p>	<p style="text-align: center;">$\text{Cel-CH}_2\text{COOH}$</p> <p>Se obtiene por esterificación parcial de la sal sódica de la celulosa y ácido cloroacético (ClCH_2COOH).</p>
<p>- Carboximetilcelulosa sódica</p>	<p>Sal sódica de un éter policarboximético de la celulosa.</p> <p style="text-align: center;">$[\text{C}_6\text{H}_{10-x}\text{O}_5(\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Na})_x]_n$</p> <p>x = grado de sustitución n = número de unidades de anhidro glucosa en la molécula (grado de polimerización)</p> <div style="text-align: center;">  <p>The diagram shows a cellulose chain consisting of glucose units linked by oxygen atoms. One glucose unit is substituted with a carboxymethyl group (-CH₂-COONa) at the C2 position. The rest of the chain is enclosed in brackets with a subscript 'n'.</p> </div> <p style="text-align: center;">grado de sustitución = 1</p> <p>Se prepara tratando la celulosa -- con ácido cloroacético e hidróxido -- de sodio (o tratando celulosa alcali -- na con cloroacetato sódico). Contiene de 6.5 a 9.5% de sodio, -- calculado en base seca.</p>
<p>- Celofán</p>	<p>Hidrato de celulosa obtenido del -- xantato de celulosa o viscosa (mez -- cía de celulosa sódica y disulfuro --</p>

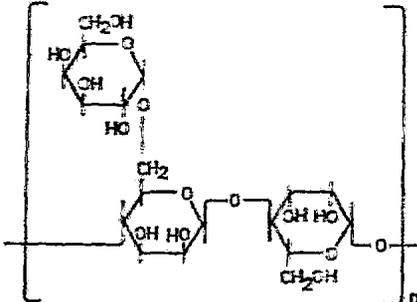
	<p>de carbono) y suavizado con glicerina. Está constituido por cadenas cortas de celulosa debido a una degradación por tratamiento alcalino.</p>
- Celuloide	<p>Producto plástico preparado a partir del nitrato de celulosa (o del colodión), adicionando alcanfor como disolvente y plastificante.</p>
- Celulosa microcristalina PM: 36,000	<p>Celulosa purificada y desintegrada mecánicamente, parcialmente depolimerizada, que se prepara por hidrólisis con ácidos minerales de α-celulosa obtenida como pulpa de materiales fibrosos vegetales. Contiene de 97 a 102% de celulosa.</p>
- Celulosa oxidada	<p>Acido polianhidroglucurónico estéril. Se prepara por oxidación de la celulosa con dióxido de nitrógeno. Contiene de 16 a 24% de grupos carboxilo, calculado en base seca.</p>
- Celulosa sódica	<p>Sal sódica de la celulosa obtenida tratando la celulosa con solución concentrada de hidróxido de sodio.</p>
- Colodión	<p>Celulosa medianamente nitrada (grado de nitración 2), formada principalmente por dinitratos. Solución de 4 g de piroxilina (principalmente nitrocelulosa) en una mezcla de un volumen de alcohol y tres volúmenes de éter. Contiene no menos de 5% en peso de piroxilina, cerca de 70% de éter y 24% de alcohol absoluto en volumen.</p>
- Colorresina	<p>Derivado de la celulosa.</p>

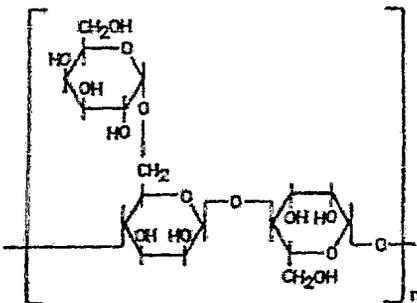
<p>- Diacetato de celulo<u>sa</u></p>	<p>o Celulosa parcialmente acetilada. Por hidrólisis parcial se eliminan algunos de los grupos acetato, degradando la cadena a fragmentos más pequeños (200-300 unidades cada uno).</p>
<p>- Etilcelulosa</p>	<p>Eter etílico de celulosa obtenido de la madera o del algodón por tratamiento de la celulosa con cloruro de etilo.</p> <p style="text-align: center;">$\text{Cel-OCH}_2\text{CH}_3$</p> <p>Contiene de 45 a 50% de grupos etoxilo ($-\text{OC}_2\text{H}_5$) unidos por enlaces de éter (2.6² enlaces, calculado en base seca).</p>
<p>- Etilhidroxietilcelu<u>losa</u></p>	<p>Eter de celulosa cuyos grupos etilo e hidroxietilo están unidos a los anillos de anhidroglucosa de la celulosa por enlaces de éter.</p>
<p>- Fosfato sódico de - celulosa</p>	<p>Sal sódica del éster de fosfato de la celulosa.</p>
<p>- Hemicelulosa</p>	<p>Es la semilla madura, seca y limpia de <i>Plantago psyllium</i>, <i>Plantago indica</i>, <i>Plantago ovata</i> o <i>Plantago afra</i> (Plantagináceas).</p> <p>Mezcla compleja de diversos polisacáridos cuyos restos están unidos generalmente por enlaces β (1→4) glucosídicos.</p> <p>Se obtiene de la capa externa de la semilla de zaragatona, la cual contiene de 10 a 30% de hidrocoloide. Sus principales componentes son los polisacáridos xilano, arabano, manano y galactano, que por hidrólisis dan xilosa, arabinosa, manosa y galactosa, respectivamente, constituyendo sus unidades primarias estructurales.</p>

<p>- Hidroxiethylcelulosa</p>	<p>Eter de celulosa en el cual los grupos hidroxietilo están unidos a los anillos de anhidroglucosa de la celulosa por enlaces de éter.</p> $\text{Cel-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
<p>- Hidroxiethylmetilcelulosa</p>	<p>Eter de celulosa conteniendo grupos metoxilo y una pequeña proporción de grupos hidroxietoxilo.</p>
<p>- Hidroxipropilcelulosa</p>	<p>Eter de celulosa conteniendo de 42 a 61% de grupos hidroxipropilo (-OC₃H₆OH).</p>
<p>- Hidroxipropilmetilcelulosa</p>	<p>Eter de celulosa conteniendo de 27 a 30% de grupos metoxilo (-OCH₃) y de 4 a 7.5% de grupos hidroxipropilo (-OC₃H₆OH), unidos a los anillos de anhidroglucosa de la celulosa por enlaces de éter.</p>
<p>- Lino</p>	<p>Fibra obtenida a partir de la semilla madura desecada de <i>Linum usitatissimum</i> (Lináceas). Es de naturaleza celulósica, encontrándose impurificada con 2 a 5% de lignina y sustancias pécticas. La semilla de lino contiene de 30 a 40% de aceite fijo, 25% de proteínas y una pequeña cantidad de mucilago.</p>
<p>- Metilcelulosa</p>	<p>Eter metílico de celulosa conteniendo de 26 a 33% de grupos metoxilo (-OCH₃), calculado en base seca.</p>  <p>The diagram shows a repeating unit of methylcellulose in brackets with a subscript 'n'. It consists of five glucose rings linked by oxygen atoms at the C1 and C4 positions. The first ring has a CH₂OCH₃ group at C2 and OH groups at C3 and C6. The second ring has OH groups at C2 and C3, and a CH₂OH group at C6. The third ring has a CH₂OH group at C2, OH groups at C3 and C6, and an OCH₃ group at C4. The fourth ring has OH groups at C2 and C3, and a CH₂OH group at C6. The fifth ring has a CH₂OCH₃ group at C2, OH groups at C3 and C6, and a CH₂OH group at C4.</p>

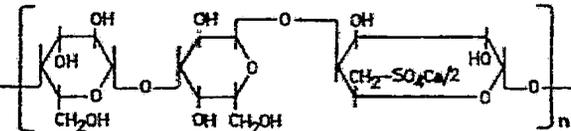
	<p>Se obtiene haciendo reaccionar la - celulosa con hidróxido de sodio y clo- ruo de metilo (CH₃Cl).</p>
<p>- Metiletilcelulosa</p>	$[C_6H(10-x-y)O_5(CH_3)_x(C_2H_5)_y]_n$ <p>x= 0.3 (número de grupos metilo) y= 0.7 (número de grupos etilo)</p> <p>Eter de celulosa que contiene de - 14.5 a 19% de grupos etoxilo (-OC₂H₅) y de 3.5 a 6.5% de grupos metoxilo⁵- (-OCH₃), calculado en base seca.</p>
<p>- Nitrato de celulosa</p>	<p>Celulosa en la cual cada uno de -- los tres grupos hidroxilo libres de las moléculas de glucosa puede este- rificarase con ácido nítrico en pre- sencia de ácido sulfúrico dando, se- gún las condiciones del proceso, ni- trocelulosas de distinto grado de ni- tración.</p> 
<p>12. PECTINA PM: 60,000-350,000</p>	<p>Polisacárido obtenido por extrac- ción con ácidos diluidos de la por- ción interna de la cáscara de los -- frutos cítricos o del bagazo de la - manzana.</p> 

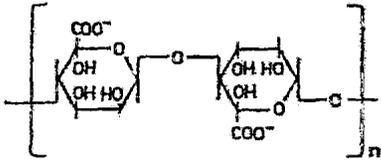
	<p>Coloide hidrófilo consistente en su mayoría en ácidos poligalacturónicos parcialmente metoxilados, unidos por enlaces $\beta(1 \rightarrow 4)$; contiene además una mezcla de galacturonano, galactano y arabano, cuyas proporciones varían en las pectinas de diferentes fuentes.</p> <p>La hidrólisis total de la pectina da ácido D-galacturónico, metanol y pequeñas cantidades de galactosa y arabinosa.</p> <p>Contiene 6.7% de grupos metoxilo y 74% de ácido galacturónico.</p>
<p>13. LIGNINA</p>	<p>Poliéter complejo de molécula grande y muy ramificada que constituye de 20 a 30% de la madera seca.</p> <p>Se forma por polimerización deshidrogenante enzimática de diversos alcoholes fenólicos no saturados, como el alcohol coniferílico y el sinapínico.</p>
<p>14. HEPARINA SODICA</p> <p>PM: 6,000-20,000</p>	<p>Preparación conteniendo la sal sódica de un mucopolisacárido dextrorrotatorio (ácido polisacárido) sulfatado obtenido de los tejidos de mamíferos (hígados, pulmones, mucosa intestinal u otros tejidos de animales domésticos).</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Este mucopolisacárido (ácido mucopolisulfúrico) está formado por unidades de un tetrasacárido consti-</p>

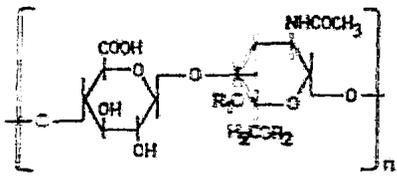
	<p>tuido por residuos de ácido D-glucurónico y D-glucosamina, esterificados con ácido sulfúrico (alredor de 13% de azufre).</p>
<p>15. GOMAS</p> <p>- Goma de Algarroba</p>	<p>Endospermos separados de las semillas del árbol de locust bean (algarroba), <i>Ceratonia siliqua</i> (Leguminosas).</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>$n = 3$ grado de polimerización = 1,500</p> <p>Polisacárido (galactomanano) formado por una cadena principal de restos de D-manosa unidos por enlaces β (1→4) glucosídicos, y ramificaciones de D-galactosa unidas a la cadena por enlaces α (1→6).</p>
<p>- Goma Arábiga</p> <p>PM: 240,000</p>	<p>Exudado gomoso seco obtenido de los tallos y ramas de Acacia senegal o de otras especies africanas de Acacia (Leguminosas).</p> <p>Consiste principalmente en arabina (mezcla compleja de sales de calcio, magnesio y potasio del ácido arábigo). El ácido arábigo es un polisacárido [poliuronido] ramificado que por hidrólisis produce ácido glucurónico, arabinosa, galactosa y ramnosa).</p>

	<p>Contiene además varias enzimas ocultas (oxidadas, peroxidadas y pectinasas), de 12 a 15% de agua y cenizas.</p> <p>La cadena principal de la molécula está constituida por restos de galactosa con enlaces 1,3, mientras que los residuos terminales de las cadenas laterales con enlaces 1,6 son principalmente ácidos urónicos.</p>
<p>- Goma Ghatti</p>	<p>Exudación gomosa obtenida de los tallos de <i>Anogeissus latifolia</i> (Combrétáceas).</p> <p>Consiste en la sal cálcica-magnésica de un polisacárido complejo soluble en agua compuesto de L-arabino-sa, D-galactosa, D-manosa, D-xilosa y ácido D-glucurónico, y trazas de 6-deoxihexosa.</p>
<p>- Goma Guar</p>	<p>Polisacárido obtenido del endospermo de las semillas de <i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (Leguminosas).</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>n= 1 grado de polimerización = 1,000</p>

	<p>Poliurónico (galactomanano) constituido principalmente por restos - de galactano y manano unidos a ácidos urónicos (como el ácido glucurónico) por enlaces glucosídicos.</p> <p>La fracción soluble en agua (85%) de la goma se llama guarán, cuya cadena principal contiene restos de - manosa (63%) unidos por enlaces --- $\beta(1\rightarrow4)$ glucosídicos, y las ramificaciones en la cadena están formadas por restos de D-galactosa (35%) unidos por enlaces $\alpha(1\rightarrow6)$.</p>
<p>- Goma Karaya</p>	<p>Exudado gomoso seco obtenido de Sterculia urens y otras especies de Sterculia (Esterculiáceas).</p> <p>Consiste en un heteropolisacárido ramificado acetilado complejo compuesto de ácido D-galacturónico (alrededor de 43%), ácido D-glucurónico, galactosa, ramnosa y ácido volátil (alrededor de 14%) calculado como ácido acético.</p>
<p>- Goma Tragacanto</p> <p>PM: 840,000</p>	<p>Exudación gomosa seca obtenida -- del tronco y ramas de Astragalus -- gummifer u otras especies asiáticas de Astragalus (Leguminosas).</p> <p>Contiene de 60 a 70% de un polisacárido metilado insoluble, la basorina (complejo de ácidos polimetoxilados), de 30 a 40% de un polisacárido soluble en agua, la tragacantina (basorina desmetoxilada), alrededor de 15% de agua, trazas de almidón y celulosa y de 2 a 3% de ácido volátil (ácido acético).</p> <p>Por hidrólisis da ácido galacturónico, galactosa, fucosa, xilosa y - arabinosa.</p>
<p>- Goma Xantán</p> <p>PM: 1 millón</p>	<p>Goma microbiana producida por fermentación de un cultivo puro de dextrosa con Xanthomonas campestris, y</p>

	<p>purificada por recuperación con alcohol isopropílico.</p> <p>Sal sódica, potásica o cálcica de un polisacárido ramificado parcialmente acetilado que contiene principalmente D-glucosa, D-manosa y ácido D-glucurónico, además de 3% de piruvato.</p>
<p>- Agar-agar</p>	<p>Sustancia coloidal hidrofílica extraída de diversas algas floríferas del género <i>Gelidium</i>, especialmente de <i>Gelidium cartilagineum</i> (Gelidiáceas), y de algas rojas semejantes de la clase Rodofíceas.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Polisacárido que contiene alrededor de 65% de gelosa (por hidrólisis da galactosa con pequeñas cantidades de fructosa y arabinosa, y por oxidación origina ácido múscico), sustancias mucilaginosas como la agarosa (fracción gelificante neutra) y la agarpectina (fracción sulfatada no gelificante).</p> <p>Consiste principalmente en la sal cálcica del éster de ácido sulfúrico de una poligalactosa lineal compuesta de unidades alternas de D-galactosa con enlaces $\alpha(1\rightarrow3)$ y de 3,6-anhidro-L-galactosa con enlaces $\beta(1\rightarrow4)$.</p>
<p>- Agar danés</p>	<p>Extracto obtenido del alga marina roja <i>Furcellaria fastigiata</i> (Rodofí)</p>

	<p>ceas).</p> <p>Consiste en una mezcla de polisacáridos sulfatados formada principalmente por restos de galactosa y anhidrogalactosa. Contiene de 8 a 19% de grupos sulfato, calculado en base seca.</p>
<p>- Alginato de calcio</p>	<p>Consiste principalmente en la sal cálcica del ácido algínico, un ácido poliurónico compuesto por restos de los ácidos D-manurónico y L-gulurónico; contiene una pequeña proporción de alginato de sodio.</p>
<p>- Alginato de sodio PM: 240,000</p>	<p>Polisacárido coloidal hidrofílico extraído de las algas marinas café gigantes, principalmente de la <i>Macrocystis pyrifera</i> (Lesoniáceas), por medio de álcalis diluidos, y de otras especies de algas pardas de la clase Feofíceas.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Consiste principalmente en la sal sódica del ácido algínico, un ácido poliurónico lineal compuesto por restos de los ácidos D-manurónico y L-gulurónico, unidos por enlaces $\beta(1 \rightarrow 4)$ glucosídicos de tal forma que el grupo carboxilo de cada unidad se encuentra libre. Contiene de 90.8 a 106% de alginato de sodio, calculado en base seca.</p>
<p>- Carragaén PM: 100,000-1 millón</p>	<p>Galactano obtenido por extracción acuosa de diversas algas rojas, principalmente de <i>Chondrus crispus</i></p>

	<p>y <i>Gigartina mamillosa</i> (<i>Gigartina</i>--- ceas).</p> <p>Mezcla variable de las sales de - sodio, magnesio, amonio, potasio y calcio de los polisacáridos sulfata dos κ-carragenina, fracción insolu- ble la cual contiene D-galactosa y 3,6-anhidro-D-galactosa; λ-carrage- nina, fracción soluble que contiene los ésteres mono- y disulfato de la D-galactosa, e i-carragenina.</p>
<p>- Fucus</p>	<p>Planta seca de <i>Fucus vesiculosus</i> (Fucáceas).</p> <p>Contiene la sustancia gelatinosa algina y una proporción variable - (hasta 0.04%) de yodo.</p>
<p>- Laminaria</p>	<p>Tallos secos de las algas mari- nas feofíceas <i>Laminaria digitata</i>, <i>Laminaria cloustoni</i> y otras espe- cies de laminaria (Feofíceas).</p>
<p>- Membrillo</p>	<p>Semilla madura de <i>Cydonia oblon-</i> <i>ga</i> o <i>Cydonia vulgaris</i> (Rosáceas).</p> <p>El mucílago (alrededor del 20%) consta de celulosa suspendida en - un polisacárido que contiene l-ara- binosa y una mezcla de ácidos aldo- biurónicos; contiene además el - glucósido amigdalina, el fermento emulsina, un mucílago llamado cydo- nina, aceite fijo (alrededor del - 15%), proteína y tanino.</p>
<p>- Sulfato de Condroi- tina</p> <p>PM: 50,000</p>	<p>Mucopolisacárido que contiene N- acetilcondroisina como unidad repe- titiva, con un grupo sulfato por unidad de disacárido.</p> 

	<p>Sulfato de condroitina A: $R_1 = SO_3H, R_2 = H$</p> <p>Sulfato de condroitina B: $R_1 = H, R_2 = SO_3H$</p>
- Tamarindo	<p>Polisacárido extraído de las semillas de Tamarindus indica (Leguminosas) después de eliminar la cubierta de la semilla.</p>
<p>16. RESINAS</p> <p>- Almáciga</p>	<p>Exudación resinosa obtenida de Pistacia lentiscus (Anacardiáceas). Contiene alrededor de 90% de resina, la cual consiste en α-resina (ácido mastíquico) soluble en alcohol y β-resina (masticina) in soluble en alcohol; contiene además de 1 a 2.5% de un aceite volátil (d-pineno) y un principio amargo.</p>
- Cáñamo	<p>Sumidades floridas secas de las plantas pistiladas de Cannabis sativa y de Cannabis indica (Moráceas).</p> <p>Produce de 15 a 20% de una resina que contiene el principio activo euforizante Δ^9-trans-tetrahidrocanabinol (conocido comúnmente como Δ^9-THC), canabinol, canabidiol, ácido canabidiólico, canabicromeno, canabigerol y Δ^8-trans-tetrahidrocanabinol.</p>
- Colofonia	<p>Residuo de la destilación del aceite volátil de trementina (Pinus palustris) y de otras especies de Pinus (Pináceas).</p>

	<p>Contiene de 80 a 90% de los anhídridos del ácido abiético, ácido -- silvico (producto de la descomposición del ácido abiético), ácido sápnico, ácido pimárico y otros ácidos, reseno y un hidrocarburo.</p>
- Coloquintida	<p>Pulpa seca del fruto inmaduro de <i>Citrullus colocynthis</i> (Cucurbitá-- ceas).</p> <p>Contiene una resina formada por - coloquintina y coloquintidina, el - glucósido fitosteroide citrulol y - otros glucósidos, pectina y albumi- noides.</p>
- Eriodictio	<p>Hoja desecada de <i>Eriodictyon cali- fornicum</i> (Hidrofiláceas).</p> <p>Contiene una resina llamada erio- dictiol (aglicona de la eriodicti-- na), xantoeriodictiol, crisoeriodic- tio, homoeriodictiol, ácido eriodic- tiónico, ácido fórmico, ácido butí- rico, un aceite volátil y taninos.</p>
- Goma laca	<p>Secreción resinosa formada por el insecto trepador <i>Laccifer lacca</i> --- (Coccídeos) y depositada en las ra- mas de los árboles invadidos.</p> <p>Mezcla de poliésteres que contie- ne alrededor de 90% de resina, va- rios ácidos alifáticos hidroxilados y ácidos sesquiterpénicos; también contiene cera y una sustancia colo- rante denominada ácido lacaico.</p>
- Guayaco	<p>Exudación aromática amarga obteni- da de la madera de guayaco (<i>Cigofi- láceas</i>) que contiene ácido guayacó- nico.</p>
- Kava	<p>Rizoma y raíces desecadas de Pi-- per <i>methysticum</i> (Piperáceas).</p>

	<p>Contiene grandes cantidades de almidón y de 5 a 10% de una resina -- que contiene seis estirilpironas puras: yangonina, desmetoxiyangonina, kawafina, dihidroxikawafina, metisticina y dihidrometisticina.</p>
- Pez de Borgoña	<p>Exudación resinosa obtenida del abeto rojo o abeto falso <i>Picea excelsa</i> (<i>Picea abies</i>) (Pináceas). Consiste principalmente en dos resinas cristalizables, alrededor de 5% de un aceite volátil y ácido pimarico (pimarínico).</p>
-Sandaraca	<p>Resina obtenida por incisión del tallo de <i>Tetraclinis articulata</i> (Cupresáceas).</p>
17. GLUCORRESINAS - Jalapa	<p>Mezcla de resinas glucosídicas obtenidas por extracción alcohólica de la raíz pulverizada de <i>Exogonium purga</i> (Convolvuláceas), y precipitación con agua. Contiene de 8 a 12% de una resina la cual está constituida por varios glucósidos: ipurganol, glucósido antitosteroide, jalapina y una mezcla de glucósidos ácidos; contiene además β-metil esculetina, ácidos gálmico y esteárico, aceite volátil, almidón, goma y azúcar.</p>
- Orizaba	<p>Mezcla de resinas glucosídicas obtenidas por extracción alcohólica de las raíces secas de <i>Ipomea orizabensis</i> y de <i>Convolvulus scammonia</i> (Convolvuláceas), y precipitación con agua. Contiene de 6 a 8% de una glucorresina, la cual contiene jalapina</p>

	<p>(mezcla de glucósidos ácidos) e -- ipuranol (glucósido sitosteroide); contiene además un aceite volátil, escopoletina, ácido 3,4-dihidroxi- cinámico, alcohol cetílico y va--- rios ácidos grasos.</p>
<p>- Podófilo</p>	<p>Mezcla pulverizada de las resi-- nas obtenidas por precipitación -- del extracto alcohólico del rizoma y raíces desecadas de Podophyllum emodi o de Podophyllum peltatum -- (Berberidáceas) con agua ligeramen- te acidulada. Contiene de 3.5 a 6% de una resi- na cuyos principios activos son -- lignanos, entre ellos: podofiloto- xina (20%), α-peltatina (10%) y - β-peltatina (5%).</p>
<p>18. OLEORRESINAS - Copaiba</p>	<p>Oleorresina obtenida del tronco de Copaifera landsdorffii y de ---- otras especies de Copaifera (Legu- minosas). Consiste en un aceite volátil, - ácidos resínicos y una pequeña can- tidad de un principio amargo.</p>
<p>- Elemi</p>	<p>Oleorresina exudada a través de la corteza de Canarium luzonicum - (Burseráceas).</p>
<p>- Helecho macho</p>	<p>Rizomas, tallos, bases frondosas y botón apical de Dryopteris filix- mas (Polipodiáceas). Contiene 1.5% de filicina (mez-- cla de compuestos ácidos solubles en éter) y de 6.5 a 15% de oleorre- sina constituida por varios deriva- dos activos del floroglucinol, los cuales son productos de condensa- ción de ácido butírico con una (as</p>

	<p>pidinol), dos (albaspidina) o tres (ácido filísico) moléculas de flo-roglucinol.</p>
- Jengibre	<p>Rizoma desecado de <i>Zingiber officinale</i> (Zingiberáceas). Contiene de 1 a 3% de un aceite volátil al cual debe su aroma característico y cuyos principales constituyentes son tres sesquiterpenos: bisaboleno, zingibereno y zingiberol; contiene además las cetonas aromáticas zingerona y shogaol, las cuales dan la pungencia característica a la droga, y más del 50% de almidón.</p>
- Pimiento	<p>Fruto maduro desecado de <i>Capsicum frutescens</i> o de <i>Capsicum annuum</i> (Solanáceas). Contiene alrededor de 0.02% de capsaicina (principio extremadamente picante), de 3 a 4.5% de un aceite volátil, un alcaloide volátil, una resina y un aceite fijo que consiste en olefina, palmitina y estearina.</p>
- Pino blanco	<p>Corteza interna desecada de <i>Pinus strobus</i> (Pináceas). Contiene alrededor de 30% de extracto alcohólico, ácido tánico y una oleorresina. Posee también abundante mucílago y una pequeña cantidad de coniferina.</p>
- Trementina	<p>Oleorresina solidificada que se obtiene de <i>Pinus palustris</i> y de otras especies de pinus (Pináceas). Contiene resina y de 15 a 30% de aceite volátil (esencia de trementina o aguarrás) obtenido por destilación con vapor, quedando como residuo la colofonia o pez griega.</p>

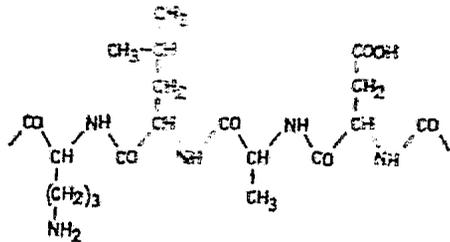
<p>- Trementina de Bur-- deos</p>	<p>Oleoresina obtenida de Pinus pi- naster y de otras especies de Pinus (Pináceas). Consiste principalmente en el anhí- drido del ácido pimárico.</p>
<p>- Trementina de Vene- cia</p>	<p>Oleoresina obtenida de Larix euro- paea (Larix decidua) (Pináceas). Contiene de 15 a 20% de aceite vo- látil y hasta el 80% de resina.</p>
<p>- Derivados de la Tre- mentina</p> <p>1) Resinas terpeni- cas</p>	<p>Polímeros hidrogenados de β-pine- no formados por polimerización de hi- drocarburos del terpeno obtenidos de la trementina sulfatada derivada de la madera (Pináceas).</p>
<p>- Yemas de Alamo</p>	<p>Hojas secadas al aire de Populus - candicans o de Populus tacamahacca - (Populus balsamifera) (Salicáceas). Contiene una resina balsámica blan- da, un aceite volátil consistente -- principalmente en humuleno, ácidos - gálico y málico, salicina, populina, manitol, crisina, un aceite fijo y - tectocrisina.</p>
<p>19. GOMORRESINAS</p> <p>- Amoniaco</p>	<p>Gomorresina obtenida del tallo, flo- res y frutos de Dorema ammoniacum y - de otras especies de Dorema (Umbelife- ráceas). Contiene amorzresinotanol y galbarre- sinotanol.</p>
<p>- Galbano</p>	<p>Gomorresina obtenida de Ferula gal- baniflua y de otras especies de Feru- la (Umbeliferáceas). Contiene de 5 a 20% de aceite volá- til, resina, goma, humedad y materia mineral.</p>

<p>- Gutagamba</p>	<p>Gomorresina obtenida de <i>Garcinia hanburyi</i> (Guttíferas). Contiene de 15 a 20% de una goma relacionada con la arabina, y de 65 a 75% de una resina que contiene -- los ácidos α, β y γ -garcinóico, conocidos como ácido cambóico.</p>
<p>20. OLEOGOMORRESINAS</p> <p>- Asafétida</p>	<p>Oleogomorresina obtenida por incisión del rizoma y raíces de <i>Ferula assafoetida</i>, <i>Ferula rubricaulis</i>, <i>Ferula foetida</i> y de otras especies de <i>Ferula</i> (Umbelíferas). Contiene de 4 a 20% de un aceite volátil cuyos componentes son el bisulfuro de isobutilpropanilo y bisulfuros orgánicos afines; de 40 a 65% de resina constituida por asarresinotanol libre y combinado con ácido ferúico; alrededor de 25% de goma y umbeliferona.</p>
<p>- Mirra</p>	<p>Oleogomorresina obtenida del tallo de <i>Commiphora molmol</i>, de <i>Commiphora abyssinica</i> y de otras especies de <i>Commiphora</i> (Burseráceas). Contiene de 2.5 a 8% de un aceite volátil; de 25 a 40% de resina integrada por varios constituyentes, entre ellos: ácidos resínicos (ácidos α, β y γ -comifóico), resenos y compuestos fenólicos, uno de los cuales da ácido protocatéico y pirocatequina; alrededor de 57 - 61% de goma que por hidrólisis da arabinosa, y un principio amargo escasamente soluble en agua.</p>
<p>21. BALSAMOS</p> <p>- Bálsamo de Perú</p>	<p>Bálsamo exudado del tronco de <i>My-</i></p>

	<p>roxylon pereirae (Leguminosas).</p> <p>Contiene de 50 a 60% de cinamefina (aceite volátil constituido --- principalmente por cinamato y benzoato de bencilo); de 30 a 38% de ésteres resínicos compuestos en su mayoría por cinamato y benzoato de perurresinotanol; alrededor de 28% de resina, estiracina y pequeñas cantidades de vainillina, ácido cinámico libre y peruviol.</p>
<p>- Bálsamo de Tolú</p>	<p>Bálsamo obtenido por incisión -- del tronco de Myroxylon balsamum - (Myroxylon toluiferum) (Legumino-- sas).</p> <p>Contiene de 75 a 80% de ésteres resinosos, principalmente cinamato de tolurresinotanol con pequeña -- cantidad de benzoato; de 12 a 15% de ácido cinámico libre, de 2 a 8% de ácido benzoico libre, alrededor de 40% de bencilo, de 5.2 a 13.4% de cinamefina, de 1.5 a 3% de aceite volátil, vainillina y otros --- constituyentes en pequeñas cantida des.</p>
<p>- Bálsamo Traumático</p>	<p>Bálsamo compuesto por 100 partes de benzofina, 35 de estoraque, 35 - de bálsamo de Tolú, 16 de bálsamo de Perú, 8 de áloe, 8 de mirra, 4 de angélica y alcohol para hacer - 1,000.</p>
<p>- Benjuf</p>	<p>Resina balsámica obtenida por in cisión del tallo de Styrax tonki-- nensis (benjuf de Siam) o de Sty-- rax benzoin o Styrax paralleloneu-- rus (benjuf de Sumatra) (Estiracá-- ceas).</p> <p>El benjuf de Siam contiene prin-- cipalmente benzoato de coniferilo (60-70%), pequeñas cantidades de ácido benzoico (10%) y cinámico li</p>

	<p>bres y combinados (hasta el 39%), el triterpeno siarresinol (6%), -- ácido siarresinólico, una pequeña cantidad de benzoato de cinamilo y restos de vainillina.</p> <p>El benjuf de Sumatra contiene -- ácidos balsámicos libres, princi-- palmente ácido cinámico (10%) y -- benzoico (6%); aceite etéreo, benzoato de coniferilo, resina (mez-- cla de benzorresinol y benzorresi-- notanol) esterificada con ácido -- benzoico, estírol, estirasina; tam-- bién contiene ácidos triterpénicos (en particular 19-hidroxioleanóli-- co y 6-hidroxioleanólico) y restos de vainillina, cinamato de fenil-- propilo, cinamato de cinamilo y fe-- niletileno.</p>
<p>- Estoraque</p>	<p>Bálsamo obtenido del tronco de - Liquidambar orientalis o de Liqui-- dambar styraciflua (Hamamelidá--- ceas).</p> <p>Contiene 50% de dos alcoholes re-- sínicos (α- y β-estorresina) li-- bres y combinados con ácido cinámi-- co; de 10 a 20% de cinamato de es-- torresina, 5 a 10% de estiracina o cinamato de cinamilo, 10% de cina-- mato de fenilpropilo, de 0.5 a 1% - de aceite volátil, trazas de vaini-- lina, 2 a 5% de ácido cinámico li-- bre, 23% de cinameína, 35% de éste-- res resínicos, 2% de ácidos resíni-- cos y otras sustancias en pequeña cantidad.</p>

POLIMERO	ESTRUCTURA O COMPOSICION
PROTEINAS	
<p>22. ESCLEROPROTEINAS</p> <p>- Colágeno</p> <p>PM: 130,000</p>	<p>Fibra preparada en trozos a partir del tejido conectivo submucoso del intestino delgado de carneros - (Ovis aries), del tejido cartilaginoso y del tejido óseo (disolviendo la parte mineral de los huesos con ácido fosfórico).</p> <p>Escleroproteína formada por tres cadenas peptídicas, cada una con un promedio de 1,000 aminoácidos.</p> <p>Contiene ácido condroitinsulfúrico y restos de glicina, prolina, hidroxiprolina e hidroxilisina; contiene además pequeñas cantidades de tirosina y azufre.</p>
<p>- Cola de pescado</p>	<p>Vejigas secas del esturión, Acipenser huso (Acipenseridae) y otras especies de Acipenser. También puede extraerse tratando la cabeza, aletas y colas de diversas especies de pescado diferentes del esturión.</p> <p>Contiene alrededor de 80% de colágeno, del cual se obtiene la cola de pescado hirviendo aquél con agua y disolviéndolo.</p>
<p>- Gelatina</p> <p>PM: 30,000-36,400</p>	<p>Proteína obtenida por hidrólisis parcial del colágeno extraído de la piel, del tejido conectivo blanco (tendones, ligamentos, etc.) y de los huesos de animales, así como también del pescado.</p> <p>La sustancia gelatinizante se llama condina y la adhesiva se conoce como glutina.</p>



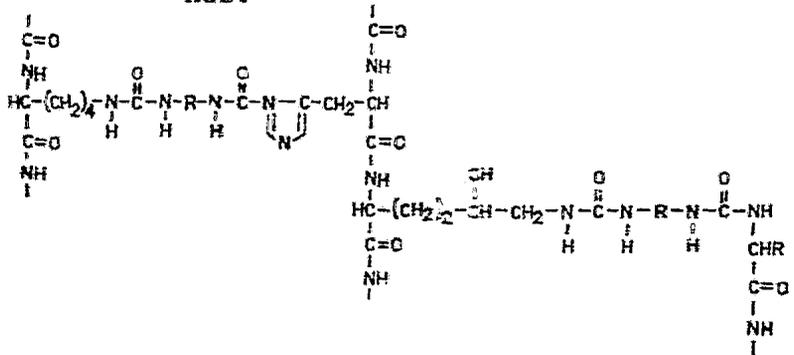
Está constituida por 18 aminoácidos, pero debido a que no contiene triptofano, la gelatina es una proteína incompleta desde el punto de vista nutritivo.

- Derivado de la gelatina

1) Poligelina

PM: 35,000

Polímero de urea y polipéptidos derivado de la gelatina desnaturalizada y extraído de los huesos de bovinos.



- Seda natural

Producto de secreción del gusano - Bombyx mori.

La secreción líquida va solidificándose al aire, dando una fibra enrollada formada por un hilo doble de fibroína envuelto por una capa protectora de sericina.



R = -COOH, -NH₂ u -OH

<p>23. GLOBULINAS</p> <p>PM: 150,000</p> <p>- Glucagón</p> <p>PM: 4,500</p>	<p>Hormona polipeptídica elaborada - por las células α de los islotes - de Langerhans del páncreas.</p> <p>Proteína constituida por 29 res--tos aminoácidos.</p>
<p>- Insulina</p> <p>PM: 6,000</p>	<p>Hormona polipeptídica segregada - por las células β de los islotes - de Langerhans del páncreas.</p> <p>Proteína constituida por 51 res--tos aminoácidos formando dos cade--nas polipeptídicas: la cadena glicí--lica con 21 aminoácidos (posee gli--cina en un extremo) y la cadena fe--nilalanílica con 30 aminoácidos (po--see fenilalanina en un extremo); --contiene además tres puentes disul--furo (dos intermoleculares entre am--bas cadenas y uno intramolecular) los cuales son esenciales para la - actividad de la hormona.</p>
<p>24. ENZIMAS</p> <p>- L-Asparaginasa</p>	<p>Enzima obtenida de cultivos de -- ciertas cepas de Escherichia coli.</p>
<p>- Bromelafina</p>	<p>Enzima proteolítica obtenida del jugo del ananá o piña, Ananas sati--vus (Bromeliáceas).</p>
<p>- Desoxirribonucleasa</p>	<p>Enzima nucleotídica obtenida en estado muy puro de glándulas pan--creáticas de origen bovino.</p>
<p>- Fibrinolisisina</p>	<p>Enzima proteolítica presente en el suero y plasma sanguíneo, extra--ída de los bovinos.</p>

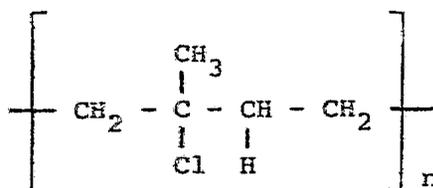
<p>- Hialuronidasa</p>	<p>Enzima proteica extraída de los testículos, bazo y piel de los mamíferos (especialmente bovinos). Se encuentra también en los testículos humanos, en las bacterias (estreptococos, estafilococos, anaerobios de la gangrena gaseosa y neumococos), en la cabeza de las sanguijuelas y en el veneno de serpientes.</p>
<p>- Pancreatina</p>	<p>Extracto obtenido del páncreas -- del cerdo, <i>Sus scrofa</i> (Suidos), o del buey, <i>Bos taurus</i> (Bóvidos). Contiene enzimas pancreáticas, -- principalmente amilasa, lipasa, proteasa, carboxipeptidasa, tripsina y quimotripsina.</p>
<p>- Papaina PM: 23,000</p>	<p>Enzima proteica (polipéptido) obtenida del látex desecado y purificado extraído del fruto de la papaya o mamón, <i>Carica papaya</i> (Caricáceas).</p>
<p>- Pepsina PM: 33,000</p>	<p>Enzima proteolítica obtenida de la mucosa gástrica del cerdo, <i>Sus scrofa</i> (Suidos). Proteína constituida por aminoácidos.</p>
<p>- Quimotripsina PM: 22,000</p>	<p>Enzima proteolítica cristalizada a partir de un extracto de páncreas de buey, <i>Bos taurus</i> (Bóvidos). Proteína constituida por tres cadenas polipeptídicas que se mantienen unidas mediante dos puentes disulfuro. Los aminoácidos histidina y serina son esenciales para la actividad catalítica de la enzima.</p>
<p>- Renina</p>	<p>Enzima parcialmente purificada, -- obtenida de la capa glandular del estómago de ternero, <i>Bos taurus</i> (Bóvidos).</p>

	<p>vidos). Fermento proteico producido por el riñón.</p>
<p>- <i>Suttilains</i></p>	<p>Mezcla de enzimas proteolíticas - obtenidas de la bacteria <i>Bacillus subtilis</i>.</p>
<p>- <i>Trypsina</i> cristalizada PM: 24,000</p>	<p>Enzima proteolítica (proteasa) purificada obtenida a partir de un extracto de páncreas de buey, <i>Bos taurus</i> (Bóvidos).</p>
<p>25. FOSFOPROTEINAS</p> <p>- Caseína PM: 23,600</p>	<p>Mezcla de fosfoproteínas relacionadas presentes principalmente en la leche (3% de caseína) y en el queso, frijoles y nueces.</p> <p>La caseína se encuentra en la leche en forma de su sal cálcica soluble, de la cual se obtiene removiendo la crema y acidificando la leche desnatada, precipitando la caseína.</p> <p>Los principales componentes se designan como α, β, γ y k-caseínas.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CO-NH-CH-CO-NH} \\ \\ \text{CH}_2\text{O-PO}_3\text{H}_2 \end{array} \right]_n$ <p>La secuencia completa de aminoácidos de la β-caseína es de 209 restos.</p> <p>Contiene alrededor de 15% de nitrógeno, 0.7% de fósforo y 0.8% de azufre.</p>

<p>26. GLUCOPROTEINAS</p> <p>- Ancrod</p> <p>PM: 30,000</p>	<p>Glucoproteína con actividad enzimática derivada del veneno de la víbora de Malaya (Agkistrodon rhodostoma).</p>
<p>27. HORMONAS</p> <p>- Aprotinina</p> <p>PM: 6,500</p>	<p>Polipéptido obtenido del tejido pulmonar de bovino, constituido por una cadena recta formada por 58 restos aminoácidos.</p> <p>Inhibidor enzimático de las proteasas (enzimas proteolíticas), especialmente las endopeptidasas como la tripsina, la quimotripsina, la calicreína y la plasmina.</p>
<p>28. DERIVADO DE HORMONAS</p> <p>- Fosfato de Poliestradiol</p> <p>PM: 26,000</p>	<p>Ester polimérico de ácido fosfórico y estradiol, soluble en agua.</p> $\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{HO})_2-\left[\text{ORO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OH})\right]_n-\text{ORO}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{P}}(\text{OH})_2$ <p>(-ORO- es el radical estradiol y n tiene un valor cercano a 80)</p>

POLIMERO	ESTRUCTURA O COMPOSICION
POLIISOPRENOS	
<p>29. CAUCHO</p> <p>PM: 100,000-500,000</p>	<p>Jugo lechoso (látex) coagulado obtenido por incisiones hechas en la corteza (troncos) de varios árboles tropicales de <i>Hevea brasiliensis</i> -- (Euforbiáceas).</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{C} = \text{C} - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array} \right]_n$ <p>n= 1,500 - 7,000</p> <p>Constituye el isómero 1,4-cis del poliisopreno.</p> <p>Contiene de 40 a 60% de hidrocarburo de caucho, de 2 a 3% de proteínas, una pequeña cantidad de resina, 2% de ácidos grasos, una sustancia gelatinosa, materia colorante, aceite volátil, pequeñas cantidades de azúcar y materia inorgánica (principalmente azufre).</p>
<p>30. DERIVADOS DEL CAUCHO</p> <p>- Caucho regenerado</p>	<p>Caucho endurecido por vulcanización, adicionando de 15 a 30% de azufre; es quebradizo cuando pasa de 50% de azufre.</p> <p>Se fabrica tratando el caucho con ácido sulfúrico, hidróxido de sodio y agua.</p>

- Hidrocloruro de caucho

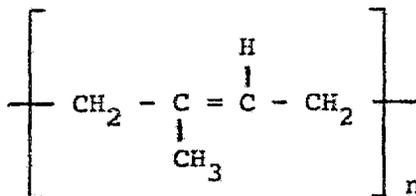


Se obtiene haciendo pasar HCl gaseoso y seco por una disolución fría de caucho en benceno o tolueno, precipitando el polímero con acetona o por destilación del disolvente.

Por cada resto isoprénico se enlaza una molécula de HCl en la doble ligadura del caucho.

31. GUTAPERCHA

Exudado lechoso (látex) coagulado, purificado y seco que se obtiene de varios árboles de los géneros Palaquium y Payena, especialmente de Palaquium gutta (Sapotáceas).



Constituye el isómero 1,4-trans del poliisopreno.

Contiene de 80 a 85% de un hidrocarburo amorfo llamado "gutta" o hidrocarburo de la gutapercha; contiene además gutana y de 13 a 20% de dos productos de oxidación: el albaño (de 4 a 16%), resina amorfa soluble en alcohol caliente, y el fluvilo (de 4 a 16%), resina amorfa soluble en alcohol frío.

<p>32. CHICLE</p>	<p>Jugo lechoso (látex) desecado parcialmente evaporado que fluye del tronco del chicozapote, <i>Achras sapota</i> (Sapotáceas). Contiene goma de chicle, glucosa, azúcar, almidón y esencias.</p>
<p>33. BALATA</p>	<p>Látex desecado obtenido del árbol <i>Mimusops balata</i> (Sapotáceas). Goma de propiedades generales muy parecidas a las del chicle y la gutapercha.</p>

POLIMEROS NATURALES
UTILIZADOS
COMO PRINCIPIOS ACTIVOS
EN LA
INDUSTRIA FARMACEUTICA

POLIMERO	APLICACIONES
POLISACARIDOS	
<p>1. ALMIDON</p>	<ul style="list-style-type: none"> - antídoto en el envenenamiento por yodo y bromo - indicador en análisis yodométricos y en la determinación del poder -- diastásico de la malta - absorbente, desecante y refrescante en polvos para espolvorear - (pasta de almidón de maranta): en el tratamiento de la diarrea - (mucilago de almidón de maranta): demulcente para colon irritado y - base de algunos enemas - (esponja): hemostático en curaciones quirúrgicas internas - (glicerito): antihemorroidal y emoliente en bases para supositorios
<p>2. DERIVADOS DEL ALMIDON</p> <ul style="list-style-type: none"> - Almidones modificados o purificados 1) Amilosa de almidón purificada 	<ul style="list-style-type: none"> - lubricante y protector de la piel contra agentes irritantes (polvos, alérgenos por contacto, sol, aire, irritantes químicos o biológicos)
<ul style="list-style-type: none"> - Almidón hidroxietílico (2-Hidroxietil almidón) 	<ul style="list-style-type: none"> - expansor del plasma sanguíneo en - el tratamiento del shock por hemorragia, quemaduras, cirugía, sepsis, etc.
<ul style="list-style-type: none"> - Amilosulfato sódico (Amilopectina sulfato de sodio) 	<ul style="list-style-type: none"> - en el tratamiento de la úlcera gástrica
<p>3. INULINA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - agente de diagnóstico para valorar la función renal
<p>4. ENDOTOXINA BACTERIANA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - estimula la producción de interferón

5. ESTATOLONA	<ul style="list-style-type: none">- estimula la producción de <u>interferón</u>- agente antiviral con actividad <u>antitumoral</u> en la leucemia
6. POLIFEROSA (Jefron)	<ul style="list-style-type: none">- en la anemia por deficiencia de <u>hierro</u>
7. DEXTRANOS	<ul style="list-style-type: none">- <u>expansores</u> o sustitutos del plasma sanguíneo en transfusiones, <u>restableciendo</u> o manteniendo el volumen y prolongando el tiempo de <u>coagulación</u> sanguínea- (en complejo con hidróxido <u>férico</u>): para reponer la hemoglobina en las anemias ferropénicas
- Dextrán 10	<ul style="list-style-type: none">- en el tratamiento del shock <u>quirúrgico</u>, reduciendo la viscosidad de la sangre y mejorando la <u>circulación</u> en los estados de flujo <u>sanguíneo</u> escaso
- Dextrán 40 (Rheomacrodex)	<ul style="list-style-type: none">- <u>expansor</u> del volumen del plasma sanguíneo- para reducir la viscosidad de la sangre, mejorando el flujo <u>sanguíneo</u> en casos de <u>isquemia</u> local, reduciendo el riesgo de <u>trombosis</u> en cirugía vascular y mejorando la <u>función</u> tisular en quemaduras
- Dextrán 70 (Macrodex)	<ul style="list-style-type: none">- <u>expansor</u> del volumen del plasma <u>sanguíneo</u>- en el tratamiento de quemaduras <u>graves</u> o traumatismo y en la <u>lesión</u> o shock debidos a la <u>pérdida</u> de proteínas plasmáticas (las cuales <u>se difunden</u> dentro de los tejidos)- para mantener la <u>presión</u> sanguínea y para prevenir el <u>shock</u> <u>quirúrgico</u> inminente por <u>hemorragia</u> y la <u>trombosis</u> post-operatoria en venas profundas

<p>- Dextrán 75 (Gentrán)</p>	<p>- expansor del plasma sanguíneo en casos de shock inminente por hemorragia, traumatismo o quemaduras graves</p>
<p>- Dextrán 110 (Dextravén 110)</p>	<p>- expansor del volumen del plasma sanguíneo en la pérdida de proteínas plasmáticas - en el tratamiento de quemaduras y de pérdida de sangre durante la cirugía - para aliviar el edema nefrítico por inducción de diuresis, mantener la presión sanguínea y prevenir el shock quirúrgico</p>
<p>- Dextrán 150 (Dextravén 150)</p>	<p>- para aliviar el edema nefrítico por inducción de diuresis y en la toxemia del embarazo</p>
<p>8. DERIVADOS DE LA CELULOSA</p> <p>- Carboximetilcelulosa</p>	<p>- favorece la hidratación - (coloide): protector tópico</p>
<p>- Carboximetilcelulosa sódica (CMC Na) (Glicolato sódico de celulosa)</p>	<p>- laxante mecánico en volumen (evacuante intestinal) - para prolongar la acción de fármacos en gotas oftálmicas alcalinas - en preparados protectores para el ajuste de dispositivos para ileostomía y colostomía</p>
<p>- Celofén (Francefán)</p>	<p>- para intercambiar fluidos de desecho, previniendo la formación de materiales tóxicos en el cuerpo - (con grupos cuaternarios injertados en su superficie): para permitir el enlace electrostático de la heparina, proporcionando una interfase de diálisis que no coagule la sangre</p>

<p>- Celulosa oxidada (Oxigel)</p>	<p>- hemostático local para empacar al veolos dentales y para controlar el sangrado en cirugía abdominal, urológica y ginecológica</p>
<p>- Colodión</p>	<p>- protector tópico para curar pequeñas cortadas y heridas en la piel - vehículo para prolongar la acción de fármacos</p>
<p>- Etilhidroxietilcelulosa (Etulos)</p>	<p>- catártico</p>
<p>- Fosfato sódico de celulosa</p>	<p>- para disminuir la absorción de calcio de la dieta en la hipercalcemia idiopática, osteoporosis e hipercalcemia</p>
<p>- Hemicelulosa (Ispagula; Plantago seed o psyllium; semilla de zaragatona) (Metamucil)</p>	<p>- (coloide hidrófilo): laxante mecánico en volumen en el tratamiento de la constipación crónica, disenteria bacilar y diarrea crónica - demulcente y lubricante - (mucílago): emoliente</p>
<p>- Hidroxietilmetilcelulosa (Tilosa)</p>	<p>- laxante mecánico en volumen - para moderar el apetito excesivo en la obesidad - favorece la hidratación - (coloide): protector tópico</p>
<p>- Hidroxipropilcelulosa</p>	<p>- (coloide): protector tópico</p>
<p>- Hidroxipropilmetilcelulosa (Hipromelosa)</p>	<p>- (coloide): protector tópico - para prolongar la acción de fármacos en gotas oftálmicas alcalinas</p>
<p>- Metilcelulosa (Metcel)</p>	<p>- laxante mecánico en volumen - para moderar el apetito excesivo en la obesidad - favorece la hidratación - (coloide): protector tópico</p>

<p>9. PECTINA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - (sola o con caolín): en el tratamiento de la diarrea, la enteritis infantil y la disentería - (oral o en pasta como compresa): hemostático en hemorragia interna o externa - (coloide): protector tópico y adsorbente
<p>10. LIGNINA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - en el tratamiento de la diarrea - adsorbente de las sales y ácidos biliares
<p>11. HEPARINA SODICA (Heparina o Acido heparínico) (Liquemine)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - anticoagulante en cirugía vascular y ocasionalmente en transfusiones de sangre - para impedir la trombosis venosa y arterial post-operatorias y las adherencias pleurales
<p>12. GOMAS</p> <p>- Goma Arábica (Acacia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - emoliente y demulcente en trociscos, proporcionando una lenta desintegración
<p>- Goma Guar (Guarán)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - laxante mecánico en volumen - en el tratamiento de la úlcera péptica - depresor del apetito - (coloide): protector tópico
<p>- Goma Karaya (Esterculia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - laxante mecánico en volumen
<p>- Goma Tragacanto (Adragante)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - emoliente y demulcente
<p>- Agar-agar (Agar o Gelosa)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - laxante mecánico en volumen - en la fabricación de cápsulas

- Alginato de calcio	- en el tratamiento de la epistaxis - hemostático absorbido en vendajes para rellenar cavidades, fistulas y alveolos dentales sangrantes
- Alginato de sodio (Algina)	- hemostático - demulcente en trociscos
- Carragaén (Carrage-nina o Musgo de Irlanda)	- laxante mecánico - emoliente y demulcente - anticoagulante sanguíneo
- Fucus	- en el tratamiento de la obesidad
- Laminaria	- para dilatar cavidades y conductos orgánicos (principalmente el cuello del útero)
- Membrillo (Cydonium o quince seed)	- demulcente
- Sulfato de Condroi-tina (Acido Condroi-tinsulfúrico)	- antimicrobiano
- Tamarindo	- (pulpa): laxante
13. RESINAS	
- Almaciga (Mástic)	- (tintura): cubierta protectora - sobre heridas
- Cáñamo (Cannabis; marihuana, haschish o cáñamo de la India)	- estupefaciente - hipnótico
- Colofonia (Resina; Rosina o pez griega)	- en ceratos, emplastos y ungüentos estimulantes y protectores para - ampollas, úlceras, inflamaciones y heridas que no producen dolor

<ul style="list-style-type: none"> - Coloquintida (Naranja purgante o Bitter apple) 	<ul style="list-style-type: none"> - purgante drástico y catártico hidragogo en el tracto gastrointestinal - (con beleño): para calmar los dolores de estómago severos
<ul style="list-style-type: none"> - Eriodictio (Yerba santa) 	<ul style="list-style-type: none"> - estimulante de la expectoración - para enmascarar el sabor en preparados amargos (como los que contienen quinina)
<ul style="list-style-type: none"> - Guayaco 	<ul style="list-style-type: none"> - laxante y diurético leve - en el tratamiento de la gota y el reumatismo - (tintura): para detectar sangre oculta en heces fecales - sudorífico muy activo
<ul style="list-style-type: none"> - Kava (Kava-kava) 	<ul style="list-style-type: none"> - relajante muscular más o menos potente - antipirético - anestésico local
<ul style="list-style-type: none"> - Pez de Borgoña 	<ul style="list-style-type: none"> - (emplasto): contrairritante leve
<p>14. GLUCORRESINAS</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Jalapa 	<ul style="list-style-type: none"> - purgante drástico y catártico hidragogo - (con belladona o beleño): para calmar los dolores de estómago
<ul style="list-style-type: none"> - Orizaba (Ipomea o Escamonea mexicana) 	<ul style="list-style-type: none"> - purgante drástico y catártico hidragogo
<ul style="list-style-type: none"> - Podófilo (Podofili-na; Manzana de mayo) 	<ul style="list-style-type: none"> - laxante y colagogo a dosis bajas - purgante drástico y catártico hidragogo y emenagogo a dosis mayores - cáustico en el tratamiento tópico de ciertos papilomas (verrugas venéreas blandas y otros tipos de verrugas)

<p>15. OLEORRESINAS</p> <p>- Copaiba</p>	<p>- antiséptico genitourinario en cistitis crónica y uretitis gonorréal</p> <p>- estimulante, diurético, laxante y carminativo</p> <p>- expectorante en enfermedades bronquiales</p>
<p>- Elemi</p>	<p>- estimulante bronquial</p>
<p>- Helecho macho (Aspidium)</p>	<p>- antihelmíntico para la expulsión de solitarias y lombrices intestinales y hepáticas</p>
<p>- Jengibre</p>	<p>- estimulante y carminativo</p>
<p>- Pimiento (Chile o Pimentón)</p>	<p>- rubefaciente y estimulante en linimentos</p> <p>- carminativo</p>
<p>- Pino blanco</p>	<p>- expectorante</p>
<p>- Trementina</p>	<p>- rubefaciente en ungüentos y emplastos para aplicación externa</p>
<p>- Trementina de Burdeos</p>	<p>- rubefaciente en preparados farmacéuticos para aplicación externa</p>
<p>- Trementina de Venecia (Trementina de Alerce)</p>	<p>- rubefaciente en ungüentos, emplastos y linimentos para dolores reumáticos y entumecimientos</p>
<p>- Derivados de la Trementina</p> <p>1) Resinas terpénicas</p>	<p>- barrera contra la humedad sobre cápsulas de gelatina blanda y polvos de ácido ascórbico</p>

- Yemas de Alamo	- estimulante de la expectoración
16. GOMORRESINAS	
- Amoniaco	- expectorante en bronquitis crónica - diurético leve
- Galbano	- expectorante - (con asafétida): en el tratamiento de desórdenes nerviosos
- Gutagamba	- purgante drástico y catártico hidragogo
17. OLEOGOMORRESINAS	
- Asafétida	- expectorante en bronquitis - carminativo en el tratamiento de la flatulencia - antiespasmódico y laxante
- Mirra	- protector tópico - (oral): carminativo - astringente de las membranas mucosas - (tintura): en enjuagues bucales y gargarismos para úlceras en boca y faringe - en enfermedades que involucran la supresión de descargas uterinas
18. BALSAMOS	
- Bálsamo de Perú	- expectorante - estomáquico - en el tratamiento de las hemorroides - antiséptico leve - protector tópico - en el tratamiento de eczema y prurito - parasitocida y escabicida en el tratamiento de ciertas enfermedades cutáneas (llagas y úlceras crónicas)

<p>- Bálsamo de Tolú</p>	<ul style="list-style-type: none"> - expectorante y saborizante en trociscos y jarabes medicinales para la tos - estomáquico - antiséptico muy leve - estimulante en úlceras cutáneas
<p>- Bálsamo Traumático (Bálsamo de Turlington)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - expectorante - protector tópico
<p>- Benjuí (Benzofina)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - expectorante en el tratamiento de enfermedades respiratorias - estimulante - antiséptico - diurético - (tintura): protector tópico
<p>- Estoraque (Estoraque líquido o styrax)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - expectorante - estimulante - antiséptico - en el tratamiento de la sarna y otras enfermedades parasitarias de la piel
<p>PROTEINAS</p>	
<p>19. GLOBULINAS</p> <p>- Glucagón</p>	<ul style="list-style-type: none"> - en el diagnóstico de la glucogenosis - en el tratamiento de la hipoglucemia, aumentando la glucosa en la sangre (hiperglucemiante) y manteniendo normal la glucemia (provoca la degradación de glucógeno)
<p>- Insulina</p>	<ul style="list-style-type: none"> - para controlar la diabetes, disminuyendo la glucosa en la sangre (hipoglucemiante) y manteniendo normal la glucemia - estimulante cardiaco - estimulante de la secreción gástrica

<p>20. ESCLEROPROTEINAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gelatina (Cola blanca) (Gelfoam) 	<ul style="list-style-type: none"> - (con cinc): protector tóxico - demulcente - (esponja o película): hemostático absorbido para empacar cavidades, después de extirpaciones quirúrgicas y en cirugía dental y oral - (solución): expansor del plasma sanguíneo
<ul style="list-style-type: none"> - Derivado de la gelatina 1) Poligelina (Hae--maccel) 	<ul style="list-style-type: none"> - (solución): sustituto o expansor del plasma sanguíneo en la hipovolemia
<p>21. ENZIMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - L-Asparaginasa 	<ul style="list-style-type: none"> - (intravenosa): induce remisiones hematológicas y clínicas de corta duración en niños con leucemia -- aguda
<ul style="list-style-type: none"> - Bromelaina (Bromelina o Ananase) 	<ul style="list-style-type: none"> - para reducir la inflamación o el edema - para acelerar la regeneración de los tejidos, en particular después de la episiotomía
<ul style="list-style-type: none"> - Desoxirribonucleasa 	<ul style="list-style-type: none"> - ataca a los tejidos muertos en los estados purulentos - (por inhalación): reduce la tenacidad de las secreciones pulmonares en ciertos tipos de infección respiratoria
<ul style="list-style-type: none"> - Fibrinolisisina (Plasmina) 	<ul style="list-style-type: none"> - en el tratamiento de los coágulos sanguíneos en el aparato cardiovascular - disuelve los tejidos muertos, exudados y coágulos sanguíneos presentes en heridas, úlceras y quemaduras

<p>- Hialuronidasa</p>	<p>- favorece la absorción de grandes volúmenes de soluciones administradas por vía subcutánea (factor de difusión en la piel y el tejido conjuntivo)</p> <p>- facilita el avance de los espermatozoides al hidrolizar el moco del cuello uterino, provocando asimismo la lisis de la envoltura ovular</p>
<p>- Pancreatina</p>	<p>- (gránulos con capa entérica): para tratar niños con enfermedad celíaca y deficiencias pancreáticas similares</p>
<p>- Papaína (Tromasín)</p>	<p>- antiinflamatorio ocular</p> <p>- disolvente de mucosidades por su capacidad de licuar el exceso de moco de la boca y el estómago</p>
<p>- Pepsina</p>	<p>- ayuda a la digestión gástrica</p>
<p>- Quimotripsina (α - quimotripsina activa)</p>	<p>- antiinflamatorio ocular</p>
<p>- Renina</p>	<p>- regula la presión sanguínea</p>
<p>- Sutilains</p>	<p>- para desbridar heridas</p>
<p>- Tripsina cristalizada</p>	<p>- antiinflamatorio tópico o en inyección local en lesiones superficiales necróticas y piógenas</p> <p>- (combinada con antibióticos): favorece la cicatrización de heridas</p> <p>- en trastornos broncopulmonares</p>
<p>22. FOSFOPROTEINAS</p> <p>- Caseína</p>	<p>- para determinar la efectividad de preparados enzimáticos digestivos que contienen pepsina, tripsina y papaína</p>

<p>23. GLUCOPROTEINAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Ancrod	<ul style="list-style-type: none">- reduce la concentración de fibrinógeno en la sangre- reduce la viscosidad sanguínea para prevenir la trombosis después de la cirugía de la vena retinal
<p>24. HORMONAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Aprotinina	<ul style="list-style-type: none">- antiinflamatorio en el tratamiento de la pancreatitis aguda- en el tratamiento de la hemorragia debida a la hiperfibrinolisis
<p>25. DERIVADO DE HORMONAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Fosfato de Poliestradiol (PEP) (Estradurina)	<ul style="list-style-type: none">- en el tratamiento del carcinoma de la próstata

POLIMEROS NATURALES
UTILIZADOS
COMO EXCIPIENTES
EN LA
INDUSTRIA FARMACEUTICA

POLIMERO	APLICACIONES
POLISACARIDOS	
1. ALMIDON	- relleno, aglutinante, desintegrante y lubricante para comprimidos
2. DERIVADOS DEL ALMIDON - Almidones modificados o purificados 1) Almidón pregelatinizado	- relleno, aglutinante y desintegrante para comprimidos
- Glicolato sódico de almidón (Carboximetilalmidón)	- desintegrante para comprimidos - suspensor en preparafios farmacéuticos
3. DEXTRINA	- espesante en la preparafión de emulsiones farmacéuticas
4. INULINA	- relleno, aglutinante y desintegrante para comprimidos
5. DEXTRANOS	- emulsificante en preparados farmacéuticos
- Dextrán 40	- (solución): para la perfusión (lavado) de órganos para trasplantes
6. CELULOSA	- relleno, fijador y desintegrante para comprimidos - adsorbente, suspensor, estabilizante y emulsificante en preparados líquidos y espumosos
7. DERIVADOS DE LA CELULOSA - Acetofalato de celulosa (Celacefato)	- recubrimiento entérico para comprimidos y cápsulas

- Carboximetilcelulosa	- espesante, suspensor, estabilizante y emulsificante en preparados farmacéuticos
- Carboximetilcelulosa sódica	- (gel): suspensor, espesante y estabilizante en jaleas, ungüentos y pastas para aplicación externa - emulsificante en preparados farmacéuticos aceite/agua - suspensor de polvos insolubles en preparados acuosos para administración oral, parenteral y aplicación externa - aglutinante y desintegrante para comprimidos
- Celulosa microcristalina (Avicel)	- relleno, diluyente, aglutinante, desintegrante y lubricante para comprimidos - (sola o con CMC Na o hidroxipropilmetilcelulosa): suspensor y gelificante en preparados farmacéuticos
- Colorresina	- aglutinante, emulsificante y dispersante en preparados farmacéuticos
- Etilcelulosa (EtoCel)	- relleno, fijador y aglutinante para comprimidos vitamínicos - viscosante y estabilizante en preparados farmacéuticos - recubrimiento protector para comprimidos minerales y vitamínicos
- Hidroxiethylcelulosa	- viscosante en preparados farmacéuticos
- Hidroxiethylmetilcelulosa	- suspensor, viscosante, estabilizante, espesante y dispersante en preparados farmacéuticos (jaleas, suspensiones y cremas medicinales) - emulsificante para aceites minerales - aglutinante y desintegrante para comprimidos

<p>- Hidroxipropilcelulosa</p>	<p>- recubrimiento para comprimidos - espesante en elixires - estabilizante en espumas y ungüentos farmacéuticos</p>
<p>- Hidroxipropilmetilcelulosa</p>	<p>- recubrimiento para comprimidos - suspensor, espesante y gelificante en jaleas y ungüentos farmacéuticos</p>
<p>- Metilcelulosa</p>	<p>- suspensor, viscosante, estabilizante, espesante y dispersante en preparados farmacéuticos (jaleas, suspensiones y cremas medicinales) - emulsificante para aceites minerales - aglutinante y desintegrante para comprimidos</p>
<p>8. PECTINA</p>	<p>- emulsificante y gelificante en preparados farmacéuticos</p>
<p>9. GOMAS</p>	
<p>- Goma de Algarroba (Ceratonía o Locust bean gum)</p>	<p>- espesante y estabilizante en preparados farmacéuticos</p>
<p>- Goma Arábiga</p>	<p>- emulsificante y viscosante en mezclas de polvos pesados insolubles - suspensor para tinturas resinosas - aglutinante y fijador para comprimidos - emulsificante y suspensor para pastas, mucílagos y otros preparados farmacéuticos - estabilizante y espesante para comprimidos, pellets, emulsiones y suspensiones farmacéuticas</p>

- Goma Ghatti (Indica)	- emulsificante en preparados farmacéuticos (aceites y ceras)
- Goma Guar	- fijador, aglutinante y desintegrante para comprimidos - espesante y estabilizante en jaleas, emulsiones y suspensiones farmacéuticas
- Goma Tragacanto	- suspensor en mezclas de polvos pesados insolubles - emulsificante para aceites y tinturas resinosas - base de lubricantes para catéteres e instrumentos quirúrgicos - emulsificante, espesante y gelificante en preparados farmacéuticos
- Goma Xantán	- estabilizante, emulsificante y suspensor en preparados farmacéuticos (ungüentos)
- Agar-agar	- gelificante para supositorios, ungüentos medicinales y lubricantes quirúrgicos - estabilizante en emulsiones - desintegrante para comprimidos
- Alginato de calcio	- gelificante en preparados farmacéuticos
- Alginato de sodio	- aglutinante y desintegrante para comprimidos y trociscos - estabilizante en emulsiones aceite/agua - emulsificante y suspensor en preparados farmacéuticos
- Carragaén	- gelificante, espesante, estabilizante y emulsificante en jaleas y suspensiones farmacéuticas

<p>- Tamarindo</p>	<p>- emulsificante y suspensor en mez-- clas de polvos pesados insolubles</p>
<p>10. RESINAS</p> <p>- Goma laca (Shellac)</p>	<p>- (disuelta en alcohol cetoestearfli co): recubrimiento entérico para - pellets y comprimidos</p>
<p>- Sandaraca</p>	<p>- recubrimiento para pellets</p>
<p>11. BALSAMOS</p> <p>- Benjuí</p>	<p>- conservador en preparados farmacéu ticos para evitar la rancidez de - las grasas</p>
<p>PROTEINAS</p>	
<p>12. ESCLEROPROTEINAS</p> <p>- Gelatina</p>	<p>- gelificante en preparados farmacéu ticos - recubrimiento para pellets - espesante, emulsificante y suspen sor para supositorios, óvulos y bu jías - fijador y aglutinante para compri midos, pastas y trociscos - (con glicerina): vehículo para su positorios</p>
<p>- Derivado de la gela tina</p> <p>1) Poligelina</p>	<p>- (solución): líquido de perfusión - para órganos aislados</p>
<p>13. FOSFOPROTEINAS</p> <p>- Caseína</p>	<p>- espesante y emulsificante en prepa rados farmacéuticos</p>

POLIISOPRENOS	
14. CAUCHO (Hule o Caucho natural; Goma elástica)	- base para ungüentos
15. CHICLE (Goma de mascar)	- vehículo para numerosos medicamentos, constituyendo el "chicle medicinal"

POLIMEROS NATURALES
UTILIZADOS
EN MEDICINA Y ODONTOLOGIA

POLIMERO	APLICACIONES
POLISACARIDOS	
1. DEXTRINA	- adhesivo en preparaciones quirúrgicas y vendajes secos
2. DERIVADOS DE LA CELULOSA - Algodón (Algodón hidrófilo, purificado o absorbente)	- material de sutura - protector mecánico para impedir que las bacterias infecten las heridas - (hidrófilo): material de curación (apósito quirúrgico) para absorber sangre, mucus o pus
- Celuloide (Piralina)	- en vendajes para cirugía - en la fabricación de tiras elásticas para alinear dentaduras (sustituto del caucho)
- Celulosa oxidada	- implante suturado en adenoidectomía y tonsilectomía
- Lino (Linaza; semilla de lino)	- (hilo): en la fabricación de gasas y vendajes y como material de sutura para piel y cirugía gastrointestinal
3. GOMAS - Goma Karaya	- (polvo): adhesivo para dentaduras
- Goma Tragacanto	- (polvo): adhesivo para dentaduras
- Agar-agar	- material de impresión dental

- Alginato de calcio	- (gel): material de impresión dental
- Alginato de sodio	- (pasta): para recubrir moldes dentales - material de impresión dental
4. RESINAS - Almáciga	- (solución en alcohol, cloroformo o éter): aplicada sobre algodón - como relleno temporal para dientes con caries
- Sandaraca	- (solución alcohólica): absorbida en algodón como relleno temporal para dientes con caries
PROTEINAS	
5. ESCLEROPROTEINAS - Colágeno (Osefna o Catgut)	- (fibra): en suturas
- Cola de pescado (Cola pez o Ictiocola)	- adhesivo en emplastos protectores
- Seda natural	- (hilo): material de sutura para piel
POLIISOPRENOS	
6. CAUCHO	- adhesivo en emplastos farmacéuticos - en la fabricación de catéteres, sondas y material quirúrgico

	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de tiras elásticas para alinear dentaduras y de tapones para cartuchos usados como anestésico
<p>7. DERIVADOS DEL CAUCHO</p> <ul style="list-style-type: none">- Caucho regenerado (Ebonita o Goma dura)	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de pesarios vaginales (en forma anular) para mantener el útero en posición normal y pesarios anticonceptivos
<p>8. GUTAPERCHA (Goma plástica)</p>	<ul style="list-style-type: none">- (disuelta en cloroformo): en el recubrimiento de tejidos o vendajes húmedos adhesivos y cataplasmas como cubierta protectora sobre la superficie de las heridas- en la fabricación de aparatos quirúrgicos para cirugía y ortopedia (tablillas ortopédicas y cabestriillos)- cemento dental para la obturación temporal de las cavidades dentales- en conos para endodoncia- material de impresión dental

POLIMEROS NATURALES
UTILIZADOS
COMO PRINCIPIOS ACTIVOS
EN LA
INDUSTRIA COSMETICA

POLIMERO	APLICACIONES
POLISACARIDOS	
<p>1. DERIVADOS DE LA CELULOSA</p> <p>- Acetato de celulosa</p>	<p>- (fibra): en la fabricación de <u>más</u> caras para alargar las pestañas</p>
<p>- Celulosa microcristalina</p>	<p>- (loción): para las quemaduras del sol</p>
<p>2. GOMAS</p> <p>- Membrillo</p>	<p>- (mucílago): vehículo calmante en lociones para la piel y otros preparados cosméticos</p>
<p>3. RESINAS</p> <p>- Almáciga</p>	<p>- tónico y astringente</p>
<p>- Colofonia</p>	<p>- en la fabricación de jabones</p>
<p>- Goma laca</p>	<p>- (solución acuosa alcalina o alcohólica): en lacas para el cabello</p>
<p>4. OLEORRESINAS</p> <p>- Jengibre</p>	<p>- (aceite destilado): aromático en perfumería</p>
<p>5. OLEOGOMORRESINAS</p> <p>- Mirra</p>	<p>- en la fabricación de preparados cosméticos y perfumes</p>

<p>6. BALSAMOS</p> <ul style="list-style-type: none">- Bálsamo de Perú	<ul style="list-style-type: none">- saborizante para productos de -- perfumería
<ul style="list-style-type: none">- Bálsamo de Tolú	<ul style="list-style-type: none">- saborizante y aromático para pro ductos de perfumería
<ul style="list-style-type: none">- Benjuí	<ul style="list-style-type: none">- conservador en preparados cosmé- ticos y de perfumería
<ul style="list-style-type: none">- Estoraque	<ul style="list-style-type: none">- en la elaboración de preparados cosméticos
<p>PROTEINAS</p>	
<p>7. ESCLEROPROTEINAS</p> <ul style="list-style-type: none">- Colágeno	<ul style="list-style-type: none">- (hidrolizado): acondicionador en champúes para el cabello
<ul style="list-style-type: none">- Gelatina	<ul style="list-style-type: none">- para microencapsular perfumes y sabores para productos cosméti- cos

POLIMEROS NATURALES
UTILIZADOS
COMO EXCIPIENTES
EN LA
INDUSTRIA COSMETICA

POLIMERO	APLICACIONES
POLISACARIDOS	
<p>1. DERIVADOS DE LA CELULO<u>S</u>A</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carboximetilcelulo<u>s</u>a 	<ul style="list-style-type: none"> - emulsificante y espesante en preparados cosméticos
<ul style="list-style-type: none"> - Celulosa sódica (Curlosa) 	<ul style="list-style-type: none"> - viscosante en cremas cosméticas - con base acuosa
<ul style="list-style-type: none"> - Etilhidroxietilcelulo<u>s</u>a 	<ul style="list-style-type: none"> - espumante en lociones para las manos, cremas protectoras y cremas de afeitar
<ul style="list-style-type: none"> - Hidroxietilmetilcelulo<u>s</u>a 	<ul style="list-style-type: none"> - espesante en preparados cosméticos
<ul style="list-style-type: none"> - Hidroxipropilcelulo<u>s</u>a 	<ul style="list-style-type: none"> - estabilizante en lociones cosméticas
<ul style="list-style-type: none"> - Metilcelulosa 	<ul style="list-style-type: none"> - espesante en preparados cosméticos
<p>2. PECTINA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - emulsificante y gelificante en pastas dentífricas y jaleas para el cabello
<p>3. GOMAS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Goma Guar 	<ul style="list-style-type: none"> - espesante y estabilizante en lociones, cremas y pastas dentífricas - espesante y gelificante en aerosoles para fijar el cabello - filtrógeno en mascarillas faciales

<p>- Goma Tragacanto</p>	<p>- suspensor en lociones para las <u>ma</u> <u>nos</u> - espesante para pastas, jaleas y - cremas cosméticas</p>
<p>- Goma Xantán</p>	<p>- estabilizante, espesante y emulsi ficante en pastas dentífricas</p>
<p>- Agar-agar</p>	<p>- espesante, emulsificante y suspen sor en geles cosméticos</p>
<p>- Alginato de sodio</p>	<p>- emulsificante, espesante y suspen sor en preparados cosméticos (lo ciones, jaleas para el cabello, - pastas, cremas y geles miscibles en agua)</p>
<p>- Carragaén</p>	<p>- espesante y gelificante en pastas dentífricas y champúes - emulsificante en lociones y cre-- mas para la cara y las manos - espesante y estabilizante en pom das anticelulíticas y cremas ade gazantes - estabilizante de la espuma en cre mas de afeitar - gelificante en aerosoles para fi jar el cabello</p>
<p>- Membrillo</p>	<p>- (mucflago): estabilizante y sus-- pensor en cremas y lociones para fijar el cabello</p>

POLIMEROS NATURALES
UTILIZADOS
COMO PRINCIPIOS ACTIVOS
EN LA
INDUSTRIA ALIMENTARIA

POLIMERO	APLICACIONES
POLISACARIDOS	
1. ALMIDON	<ul style="list-style-type: none"> - en la preparación de glucosa líquida (jarabe de maíz), dextrosa y -- dextrinas - nutritivo
2. DEXTRINA	<ul style="list-style-type: none"> - ingrediente en algunos alimentos - infantiles (cereales y miel de maíz) - (con maltosa y leche): en la preparación de la leche malteada
3. DEXTRANOS	<ul style="list-style-type: none"> - en la preparación de confituras -- con centro blando
4. CELULOSA	<ul style="list-style-type: none"> - (cristales): en la reducción del - contenido calórico de los alimentos
5. LIGNINA	<ul style="list-style-type: none"> - en la obtención de la vainillina
6. GOMAS	
- Goma de Algarroba	<ul style="list-style-type: none"> - clarificante de vinos y cervezas
- Goma Arábica	<ul style="list-style-type: none"> - para retardar la cristalización -- del azúcar
- Goma Guar	<ul style="list-style-type: none"> - clarificante de vinos y cervezas - agente formador de película en -- productos alimenticios (quesos)
- Agar-agar	<ul style="list-style-type: none"> - para clarificar licores - en la conservación de la carne

- Carragaén	- clarificante de vinos y cervezas
- Laminaria	- en la preparación de confituras
7. OLEORRESINAS	
- Copaiba	- (aceite): saborizante en productos alimenticios
- Jengibre	- en la elaboración de la cerveza de jengibre (ginger ale) - (especia molida): condimento aromático y para dar sabor picante a algunos productos alimenticios
- Pimiento	- condimento aromático - para adobar diversas clases de embutidos, cecina, jamón, etc.
8. BALSAMOS	
- Bálsamo de Perú	- en la preparación del chocolate
- Bálsamo de Tolú	- saborizante para confituras y gomas de mascar
PROTEINAS	
9. ESCLEROPROTEINAS	
- Colágeno	- en la obtención de la gelatina
- Gelatina	- nutritiva - en la clarificación de vinos - en la preparación de productos alimenticios proteinados

10. ENZIMAS	
- Bromelafina	- para ablandar la carne
- Pancreatina	- en la preparación de alimentos -- predigeridos para enfermos
- Papafina	- para ablandar la carne
- Renina	- para coagular la leche, haciéndola más digerible para convalescientes - para coagular la leche en la elaboración del queso
11. FOSFOPROTEINAS	
- Casefina	- en la obtención del queso - en la clarificación de vinos - en la preparación de productos -- alimenticios nutritivos y dietéticos
POLIISOPRENOS	
12. CHICLE	- en la elaboración de la goma de mascar
13. BALATA	- en la elaboración del chicle "globo" o "bomba"

POLIMEROS NATURALES
UTILIZADOS
COMO ADITIVOS
EN LA
INDUSTRIA ALIMENTARIA

POLIMERO	APLICACIONES
POLISACARIDOS	
1. ARABINOGALACTANO	- emulsificante, estabilizante, aglutinante y para dar cuerpo en productos alimentarios (aceites, edulcorantes, saborizantes, aderezos y budines)
2. DERIVADOS DE LA CELULOSA	
- Carboximetilcelulosa	- espesante en los rellenos de tartas de fruta
- Carboximetilcelulosa sódica	- suspensor en productos alimentarios
- Celulosa microcristalina	- aglutinante en melazas y jarabe de maple
- Celulosa sódica	- viscosante en productos alimentarios (helados y productos similares), previniendo la formación de cristales de hielo durante su preparación
- Etilcelulosa	- fijador del sabor en productos alimentarios
- Hidroxietilmetilcelulosa	- espesante en productos alimentarios - emulsificante de aceites vegetales (aceites de oliva y de maní)
- Hidroxipropilcelulosa	- emulsificante, estabilizante, suspensor y espesante en productos alimentarios

- Hidroxipropilmetilcelulosa	- emulsificante, estabilizante, suspensor y espesante en productos alimentarios
- Metilcelulosa	- espesante en productos alimentarios - emulsificante de aceites vegetales (aceites de oliva y de maní)
- Metiletilcelulosa	- aireador, emulsificante y espumante en productos alimentarios
3. PECTINA	- emulsificante y gelificante en jaleas y mermeladas
4. GOMAS	
- Goma de Algarroba	- espesante y estabilizante en productos alimentarios
- Goma Arábiga	- espesante y emulsificante en dulces, betunes y productos alimentarios similares
- Goma Ghatti	- emulsificante y estabilizante en productos alimentarios
- Goma Guar	- espesante y suspensor en productos alimentarios (helados, sopas y aderezos para ensaladas)
- Goma Tragacanto	- emulsificante en dulces, confituras y productos alimentarios similares
- Goma Xantán	- estabilizante, emulsificante, espesante, suspensor, espumante y para dar cuerpo en productos alimentarios (aderezos para ensaladas)

- Agar-agar	- espesante en productos alimentarios (helados, caramelos, jaleas, confituras y productos lácteos)
- Agar danés (Furcellarín)	- gelificante, suspensor, emulsificante, estabilizante y espesante en productos alimentarios
- Alginato de sodio	- estabilizante en helados (da una textura cremosa y previene la formación de cristales de hielo) - suspensor en bebidas gaseosas - emulsificante y espesante en productos alimentarios (helados, leche chocolatada, jaleas, mermeladas, confituras y aderezos para ensaladas)
- Carragaén	- emulsificante, estabilizante, espesante, suspensor, gelificante y viscosante en productos alimentarios (leche y otros productos líquidos)
- Membrillo	- estabilizante y suspensor en jaleas y confituras
5. RESINAS	
- Goma laca	- (disuelta en alcohol desnaturalizado): recubrimiento de confituras
PROTEINAS	
6. ESCLEROPROTEINAS	
- Gelatina	- espesante y emulsificante en productos alimentarios (jaleas, helados y confituras)

POLIMEROS NATURALES
UTILIZADOS
EN ENVASES , EMPAQUES Y
DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACION
EN LAS INDUSTRIAS FARMACEUTICA ,
COSMETICA Y ALIMENTARIA

POLIMERO	APLICACIONES
POLISACARIDOS	
<p>1. DERIVADOS DE LA CELULOSA</p> <p>- Acetato de celulosa (Celulosa regenerada; Seda o rayón purificado)</p>	<p>- (película alveolar o "blister"): empaque de comprimidos, grageas y cápsulas</p> <p>- (película o lámina): empaque "piel" para alimentos (frutas y vegetales) y confitería (malvaviscos, jaleas, mazapanes, dulces y chocolates)</p>
<p>- Celofán</p>	<p>- (con lámina-polietileno): empaque de muestras médicas</p> <p>- (película, con polietileno): empaque individual de champúes y lociones para las manos</p> <p>- (película): envoltura de alimentos (bocadillos, queso, frutas, vegetales, pescados, pan y alimentos horneados) y confitería (malvaviscos, dulces, jaleas y mazapanes)</p> <p>- (película, solo o con nitrato de celulosa o polietileno): envoltura para carne</p> <p>- (con cera): empaque de queso</p> <p>- (con cloruro de polivinilideno): envoltura de bocadillos</p> <p>- (película, con polietileno): empaque individual de líquidos (jarabes y congeladas), queso rebanado, carne seca, nueces sin cáscara, pescado y bocadillos</p> <p>- (película, con aluminio-polietileno): empaque al vacío para carne, salsa de tomate, mostaza y miel</p> <p>- (lámina, con cloruro de polivinilideno-polietileno): envoltura para queso</p> <p>- (película, con adhesivo-hidrocloreuro de caucho): empaque de nueces</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - (película, con polietileno-lamina-<u>lla</u>-adhesivo-polietileno): empa-<u>que</u> de carnes y sopas
- Celuloide	- en la fabricación de artículos de tocador
- Diacetato de celulo <u>sa</u>	<ul style="list-style-type: none"> - en la fabricación de contenedores rígidos para alimentos - (lámina): envoltura de alimentos
- Hidroxietilcelulosa	- (película): envoltura para alimen <u>tos</u>
- Nitrato de celulosa	<ul style="list-style-type: none"> - (película a prueba de agua): empa<u>que</u> de alimentos - (película permeable al agua): empa<u>que</u> de alimentos (carne, tartas de fruta, pasteles, coberturas pa<u>ra</u> pasteles, dulces cubiertos con chocolate y embutidos) - (película a prueba de agua): empa<u>que</u> de comestibles higroscópicos (bizcochos, azúcar, confituras, - papas fritas, pan, nueces sin cá<u>s</u> cara, dulces y leche deshidratada) - (película, con polietileno): empa<u>que</u> al vacío de tocino, queso y - café
PROTEINAS	
2. ESCLEROPROTEINAS	
- Colágeno	- empaque de alimentos
POLIISOPRENOS	
3. CAUCHO	- en la fabricación de jeringas, t <u>u</u> bos, botellas para agua caliente, recipientes, etc. .

4. DERIVADOS DEL CAUCHO

- Hidrocloruro de caucho (Pliofilm)

- en la fabricación de contenedores para productos farmacéuticos
- (película): empaque de alimentos - (carne, quesos y aves) con fines - protectores
- (película): en la fabricación de - bolsas para empacar café

POLIMEROS SINTETICOS

1. Acetato de polivinilo
2. Copolímeros del acetato de polivinilo
 - acetato de vinilo/cianuro de vinilideno (Darván)
3. Alcohol polivinílico (PVA)
4. Cloruro de polivinilo (PVC)
5. Copolímeros del cloruro de polivinilo
 - cloruro de vinilo/acetato de vinilo
 - cloruro de vinilo/cloruro de vinilideno
 - cloruro de vinilo/propileno
6. Cloruro de polivinilideno (PVDC) (Sarán)
7. Acido poliacrílico
8. Copolímeros del ácido poliacrílico
 - ácido acrílico/alil sacarosa (Carboxipolimetileno, Carbómero)
(Carbopol 934, 940 y 941)
 - ácido acrílico/divinil glicol (Policarbofilo)
 - ácido acrílico y otros dos monómeros (Polímero XT)
9. Poliacrilamida
10. Poliacrilatos
 - policarboxiacrilatos (Carbaset 511, 514, 515 y 525)
 - polihidroxietilacrilatos
11. Copolímeros de los poliacrilatos
 - acrilato/acrilamida
12. Polimetacrilatos
 - Polimetacrilato de metilo (PMMA) (Perspex, Lucita, Plexiglás)
 - polihidroxietilmetacrilatos
13. Copolímeros de los polimetacrilatos
 - metacrilato de metilo/acrilato de etilo/ácido metacrílico
(Terpolímero de éster acrílico)
 - polidimetilaminoetilmetacrilato y otros ésteres del ácido metacrílico (Eudragit E, L y S)
14. Poliacrilonitrilo (Orlón)
15. Copolímeros del poliacrilonitrilo

- acrilonitrilo/acrilato de metilo con butadieno/acrilonitrilo (Borex)
- acrilonitrilo/butadieno/cloruro de vinilo/acetato de vinilo
- acrilonitrilo/butadieno/estireno (ABS)
- acrilonitrilo/butadieno/estireno/metacrilato de metilo
- acrilonitrilo/cloruro de vinilideno/metacrilato de metilo
- acrilonitrilo/estireno (SAN)
- metacrilonitrilo con estireno y metilestireno (Lopac)
- 16. Cauchos sintéticos (Elastómeros)
 - Caucho de neopreno (Policloropreno)
- 17. Copolímeros de los cauchos sintéticos
 - butadieno/acrilonitrilo (Caucho nitrilo) (Buna N)
 - dicloruro de etileno/polisulfuro de sodio (Caucho de polisulfuro) (Tiocol)
 - isobutileno/isopreno (Caucho butilo)
- 18. Eteres polivinílicos
 - Polivinilbutil éter (Polivinox) (Bálsamo de Shostakovsky)
- 19. Copolímeros de los éteres polivinílicos
 - divinil éter/anhidrido maleico (Copolímero de Pirán)
 - metilvinil éter/anhidrido maleico (PVM/MA) (Gantrez AN)
 - metilvinil éter/ácido maleico (Ferropolimaler)
- 20. Oxido de polifenileno (PPO)
- 21. Poliacetales
 - Polioximetileno (Poliformaldehído, Paraformaldehído) (Delrin)
- 22. Poliestireno
- 23. Derivados del poliestireno: Resinas de intercambio iónico
 - Resinas de intercambio catiónico
 - 1) Poliestirensulfonato de aluminio
 - 2) Poliestirensulfonato de amonio
 - 3) Poliestirensulfonato de calcio
 - 4) Poliestirensulfonato de sodio
 - Resinas de intercambio aniónico
 - 1) Resina Colestiramina
 - 2) Resina de Poliamina-metileno
 - 3) Resina de Poliaminoestireno
- 24. Poli (4-metilpenteno-1) TPX

25. Polietilenglicoles (PEG, Macrogoles, Poliglicoles, Oxidos de polietileno, Polioxietilenos, Polioxietilenglicoles) (Carbowaxes, Carbo-ceras)
26. Derivados de los polietilenglicoles
 - Derivados del sorbitán
 - 1) Polisorbato 20 (Tween 20)
 - 2) Polisorbato 60 (Tween 60)
 - 3) Polisorbato 61 (Tween 61)
 - 4) Polisorbato 65 (Tween 65)
 - 5) Polisorbato 80 (Tween 80)
 - Esteres de macrogol
 - 1) Estearato de polioxilo 40 (Myrj 52)
 - Eteres de macrogol
 - 1) Monocetil éter de PEG 1000 (Cetomacrogol 1000)
 - 2) Lauromacrogoles
 - a) Lauril éter polioxietilénico (Brij 35)
 - b) Hidroxipolietoxidodecano (Lauromacrogol 400, Laureth 9)
 - 3) Octoxinoles
 - a) Octilfenoxipolietoxietanol (Octoxinol 9, Igepal CA 630)
 - 4) Nonoxinoles
 - a) Nonilfenoxipolietoxietanol (Nonoxinol 10, Igepal CO)
27. Polipropilenglicoles
28. Derivados de los polipropilenglicoles (Plurónicos)
 - Poloxámeros
 - 1) Poloxámero 188
 - 2) Poloxámero 331 (Plurónico L 101)
 - 3) Poloxaleno
29. Polietileno (Politeno, Marlex)
30. Derivados del polietileno
 - Sulfonato sódico de polietileno (Liafolato sódico)
 - Polímero de etileno con grupos carboxilato (Surlyn A)
31. Copolímeros del polietileno
 - etileno/acetato de vinilo
32. Polipropileno (Moplén)
33. Politetrafluoroetileno (Teflón, Fluón, Politef)
34. Copolímeros del politetrafluoroetileno

- tetrafluoroetileno/hexafluoropropileno
- 35. Politrifluorocloroetileno (Fluoroteno)
- 36. Polivinilpirrolidona (PVP, Povidona, Polividona)
- 37. Derivados de la polivinilpirrolidona
 - Yodo-povidona (Yodo-PVP) (Mundidona)
 - Tolpovidona ¹³¹I
- 38. Copolímeros de la polivinilpirrolidona
 - vinilpirrolidona/acetato de vinilo
 - vinilpirrolidona/metilvinil éter
- 39. Polisulfonas
- 40. Resinas de cumarona-indeno
- 41. Resinas fenólicas
 - Resina de fenol-formaldehído (Baquelita)
 - Polímero del p-isooctilpolioxi-etilfenol-formaldehído (Tiloxapol) (Alevaire)
 - Ácido n-cresolsulfónico-formaldehído (Negatán)
 - Polidicresolato (Albocresil)
 - Polianetolsulfonato de sodio
 - Resinas de intercambio catiónico
 - 1) Resina Carbacrilica (Azurrecina, Azur A)
 - 2) Resina sódica policarboxilica (Resodec)
- 42. Amino resinas
 - Resinas de urea-formaldehído (Polopax)
 - 1) Polioximetilenurea (Polinoxilina)
 - Resinas de melamina-formaldehído
 - Resinas de urea-melamina-formaldehído
 - Resinas de intercambio aniónico
 - 1) Clorhidrato de Colestipol
 - 2) Polidexida (DEAE-Sephadex, Dietilaminoetil-Sephadex)
 - 3) Polihexanida
- 43. Poliamidas (Nylones)
 - Nylon 6,6 (Polihexametilenadipamida)
 - Nylon 11 (Rilsan)
- 44. Policarbonatos
- 45. Poliésteres
 - Tereftalatos de polietilenglicol

1) Terileno

2) Dacrón

46. Poliuretanos

- Fibras y recubrimientos de poliuretano
- Poliuretanos elastoméricos
- Espumas de poliuretano

47. Resinas epoxi

48. Siliconas (Polisiloxanos)

- Siliconas líquidas (aceites de silicona)
- Grasas de silicona
- Resinas de silicona
- Elastómeros de silicona

49. Dimetilpolisiloxano (Simeticona, Dimeticona)

50. Metilfenilpolisiloxano

51. Polifosfatos

- Fosfato de Polifloreína (PPP)
- Fosfato de Polifloroglucinol
- Polimetafosfato de sodio (Hexametafosfato de sodio)

52. Otros polímeros sintéticos

- Act-al
- Gafquat (734 y 755)
- Poli I-Poli C
- Polisulfato sódico de Pentosán (Xilanpolisulfato sódico)

ESTRUCTURA O COMPOSICION
DE LOS
POLIMEROS SINTETICOS

POLIMERO	ESTRUCTURA O COMPOSICION
<p>1. ACETATO DE POLIVINILO</p>	<p>Se obtiene por polimerización del acetato de vinilo utilizando <u>inicia</u>dores peroxídicos.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \\ \text{OCOCH}_3 \end{array} \right]_n$
<p>2. COPOLIMEROS DEL ACETATO DE POLIVINILO</p> <p>- acetato de vinilo/ cianuro de vinilideno</p>	<p>Polímero obtenido por copolimerización de acetato de vinilo y cianuro de vinilideno, conteniendo más o menos partes iguales de cada componente.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C} \\ \qquad \qquad \\ \text{OCOCH}_3 \qquad \text{CN} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \qquad \qquad \qquad \text{CN} \end{array} \right]_n$
<p>3. ALCOHOL POLIVINILICO</p>	<p>Homopolímero de etanol. Polímero de alcohol vínlico. Resina hidrosoluble obtenida por hidrólisis de 87-89% del acetato de polivinilo, disolviéndolo en etanol o metanol y utilizando un ácido o una base (por ej. un alcoholato <u>sódico</u>) como catalizador.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array} \right]_n$ <p>n = 500 - 5,000</p> <p>* El monómero de alcohol vínlico no existe.</p>

<p>4. CLORURO DE POLIVINILO</p> <p>PM: 50,000 - 150,000</p>	<p>Homopolimero de clorceteno. Polimero de cloroetileno. Se obtiene por polimerización del cloruro de vinilo en presencia de peróxidos orgánicos como catalizadores.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} \right]_n$
<p>5. COPOLIMEROS DEL CLORURO DE POLIVINILO</p> <p>- cloruro de vinilo/ acetato de vinilo</p>	<p>Polimero obtenido por copolimerización de cloruro de vinilo y 5-15% de acetato de vinilo:</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{OCOCH}_3}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} \right]_n$
<p>- cloruro de vinilo/ cloruro de vinilideno</p>	<p>Polimero obtenido por copolimerización de cloruro de vinilo y 10-15% de cloruro de vinilideno.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\overset{\text{Cl}}{\text{C}}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} \right]_n$
<p>- cloruro de vinilo/ propileno</p>	<p>Polimero obtenido por copolimerización catalítica de cloruro de vinilo y propileno.</p>

	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\text{CH}} \right]_n$
<p>6. CLORURO DE POLIVINI- LIDENO</p>	<p>Se obtiene por polimerización del cloruro de vinilideno.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{Cl}}{\underset{\text{Cl}}{\text{C}}} \right]_n$
<p>7. ACIDO POLIACRILICO</p>	<p>Polímero del ácido propenoico. Se obtiene por polimerización del ácido acrílico.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{COOH}}{\text{CH}} \right]_n$
<p>8. COPOLIMEROS DEL ACIDO POLIACRILICO</p> <p>- ácido acrílico/ alil sacarosa</p>	<p>Polímero carboxivinílico hidrosoluble de alto peso molecular. Polímero de ácido acrílico reticulado con alil sacarosa. Contiene 56-68% de grupos carboxilo (-COOH), calculado con referencia a la sustancia seca.</p>
<p>- ácido acrílico/ divinil glicol</p>	<p>Resina hidrofílica formada por un copolímero de ácido acrílico débilmente reticulado con divinil glicol.</p>

<p>- Polímero XT</p>	<p>Polímero formado por copolimerización de ácido acrílico y otros dos monómeros (no se conoce el nombre de éstos).</p>
<p>9. POLIACRILAMIDA</p>	<p>Polímero de propenamida. Polímero hidrosoluble obtenido por polimerización de acrilamida. Contiene no más de 0.2% de acrilamida.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ \text{CONH}_2}}{\text{CH}} \right]_n$
<p>10. POLIACRILATOS</p>	<p>Polímeros de los ésteres acrílicos. Se obtienen por polimerización de los ésteres del ácido acrílico.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ \text{COOR}}}{\text{CH}} \right]_n$ <p>R = -H, -CH₃, -C₂H₅ u otro radical</p>
<p>- policarboxiacrilatos</p>	<p>Polímeros carboxiacrílicos de peso molecular bajo, medio o elevado, químicamente análogos. Se obtienen por polimerización del éster carboxílico del ácido acrílico.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ \text{COOH}}}{\text{CH}} \right]_n$

<p>- polihidroxietilacrilatos</p>	<p>Se obtienen por polimerización del éster hidroxietílico del ácido acrílico.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{COOC}_2\text{H}_4\text{OH}}{\text{CH}} \right]_n$
<p>11. COPOLIMEROS DE LOS POLIACRILATOS</p> <p>- acrilato/acrilamida</p>	<p>Resina producida por polimerización e hidrólisis subsecuente de acrilonitrilo en una solución acuosa de silicato de sodio-hidróxido de sodio (si el acrilato a copolimerizar es de sodio), con la mayor parte del polímero compuesta por unidades de acrilato.</p>
<p>12. POLIMETACRILATOS</p>	<p>Polímeros de los ésteres metacrílicos.</p> <p>Se obtienen por polimerización de los ésteres del ácido metacrílico.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{COOR}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_n$ <p>R = -H, -CH₃, -C₂H₅ u otro radical</p>
<p>- Polimetacrilato de metilo</p>	<p>Se obtiene por polimerización en bloque (precipitante) del metacrilato de metilo.</p>

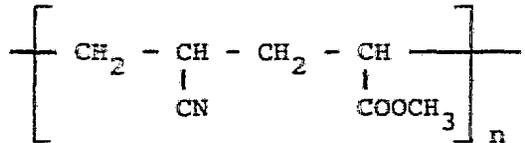
	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\begin{array}{c} \\ \text{COOCH}_3 \end{array}}{\overset{\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}}{\text{C}}} \right]_n$
<p>- polihidroxietilmetacrilatos</p>	<p>Se obtienen por polimerización del éster hidroxietílico del ácido metacrílico.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\begin{array}{c} \\ \text{COOC}_2\text{H}_4\text{OH} \end{array}}{\overset{\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}}{\text{C}}} \right]_n$
<p>13. COPOLIMEROS DE LOS POLIMETACRILATOS</p> <p>- metacrilato de metilo/acrilato de etilo/ácido metacrílico</p>	<p>Resina formada por copolimerización de metacrilato de metilo con acrilato de etilo y ácido metacrílico.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\begin{array}{c} \\ \text{COOCH}_3 \end{array}}{\overset{\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}}{\text{C}}} - \text{CH}_2 - \underset{\begin{array}{c} \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}}{\text{CH}} - \text{CH}_2 - \underset{\begin{array}{c} \\ \text{COOH} \end{array}}{\overset{\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \end{array}}{\text{C}}} \right]_n$
<p>- polidimetilaminoetilmetacrilato y otros ésteres del ácido metacrílico</p> <p>Eudragit E</p> <p>PM: 150,000</p>	<p>Polímero catiónico de dimetilaminoetilmetacrilato y de otros ésteres neutros del ácido metacrílico.</p>

	$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{---CH}_2\text{---C---CH}_2\text{---C---} \\ \quad \\ \text{C=O} \quad \text{C=O} \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{OR} \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \\ \quad \\ \text{CH}_2\text{---N} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array} \right]_n$ <p>R = -CH₃ , -C₄H₉</p>
<p>Eudragit L y Eudragit S</p>	<p>Polímeros aniónicos con grupos --carboxilo, obtenidos a partir del --ácido metacrílico y del éster metílico del ácido metacrílico.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R} \\ \quad \\ \text{---CH}_2\text{---C---CH}_2\text{---C---} \\ \quad \\ \text{C=O} \quad \text{C=O} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OR}' \end{array} \right]_n$ <p>R = -H , -CH₃ R' = -CH₃ , -C₂H₅</p>
<p>14. POLIACRILONITRILLO</p>	<p>Polímero de propenonitrilo. Polímero de cianuro de vinilo o -cianoetilo. Se obtiene por polimerización en disolución acuosa del acrilonitrilo, utilizando iniciadores peroxídicos.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{ --- } \text{CH} \\ \\ \text{CN} \end{array} \right]_n$

15. COPOLIMEROS DEL POLI-
ACRILONITRILO

- acrilonitrilo/
acrilato de metilo
con butadieno/acri-
lonitrilo

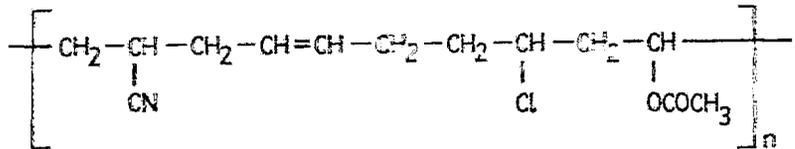
Polímero formado por copolimeriza-
ción de acrilonitrilo (73-77%) y --
acrilato de metilo (23-27%) en pre-
sencia de elastómero de butadieno/
acrilonitrilo.



- acrilonitrilo/
butadieno/cloruro
de vinilo/acetato
de vinilo

Polímero formado por copolimeriza-
ción de acrilonitrilo, butadieno, -
cloruro de vinilo y acetato de vini-
lo.

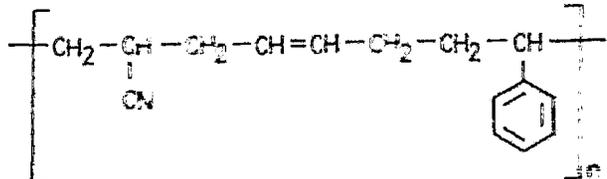
Contiene más de 5% de cloruro de
vinilo y menos de 30% de acriloni--
trilo.



- acrilonitrilo/
butadieno/estireno

Polímero formado por copolimeriza-
ción de acrilonitrilo, butadieno y
estireno.

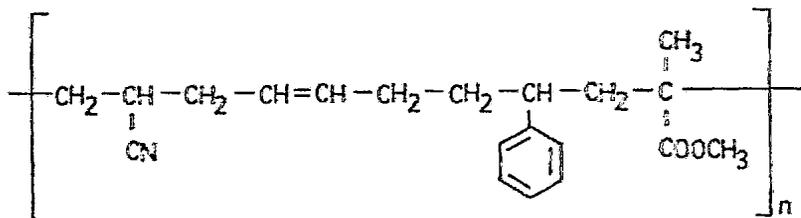
Consiste en 83-88% de una matriz
polimérica (la cual contiene 75-80%
de acrilonitrilo y 20-25% de estire-
no) y 12-17% de un elastómero inje-
rado (consistente en 8-12% de elas-
tómero de butadieno/estireno).



- acrilonitrilo/butadieno/estireno/metacrilato de metilo

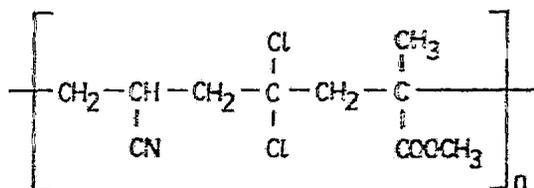
Polímero formado por copolimerización de acrilonitrilo, butadieno, estireno y metacrilato de metilo.

Consiste en 73-79% de una matriz polimérica (la cual contiene 64-69% de acrilonitrilo, 25-30% de estireno y 4-6% de metacrilato de metilo) y 21-27% de un elastómero injertado -- (consistente en 16-20% de elastómero de butadieno/estireno).



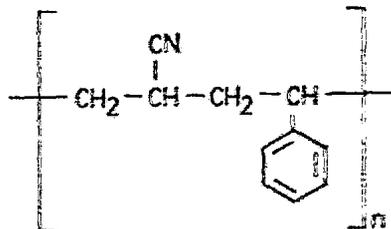
- acrilonitrilo/cloruro de vinilideno/metacrilato de metilo

Polímero formado por copolimerización de acrilonitrilo, cloruro de vinilideno y metacrilato de metilo.



- acrilonitrilo/estireno

Polímero formado por copolimerización de 55-68% de acrilonitrilo y 29-44% de estireno.

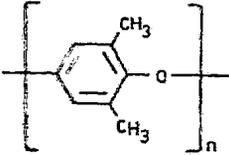
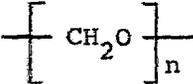
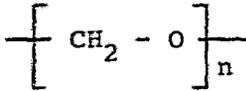
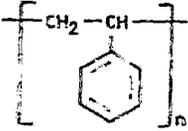


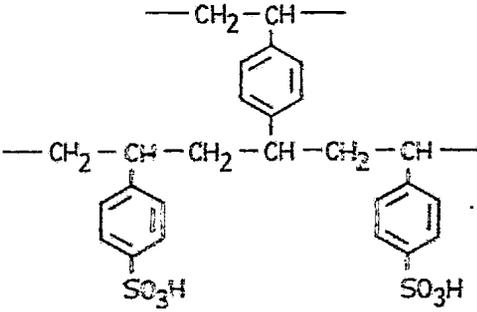
<p>- metacrilonitrilo con estireno y metilestireno</p>	<p>Polímero formado por copolimerización de metacrilonitrilo con pequeños porcentajes de estireno y metilestireno.</p> $\left[\begin{array}{ccccccc} & & \text{CH}_3 & & & & \\ & & & & & & \\ \text{---} & \text{CH}_2 & \text{---} & \text{C} & \text{---} & \text{CH}_2 & \text{---} & \text{CH} & \text{---} & \text{CH}_2 & \text{---} & \text{CH} & \text{---} \\ & & & & & & & & & & & & \\ & & & \text{CN} & & & & \text{C}_6\text{H}_5 & & & & \text{C}_6\text{H}_4 & \\ & & & & & & & & & & & & \\ & & & & & & & & & & & & \text{CH}_3 \end{array} \right]_n$
<p>16. CAUCHOS SINTETICOS</p>	<p>Elastómeros derivados del caucho natural cuya unidad monomérica principal es el isopreno o 2-metil-butadieno.</p> $\left[\begin{array}{cccc} & & & \\ & & & \\ \text{---} & \text{CH}_2 & \text{---} & \text{C} & = & \text{CH} & \text{---} & \text{CH}_2 & \text{---} \\ & & & & & & & & \\ & & & \text{CH}_3 & & & & & \end{array} \right]_n$ <p>Se obtienen también por polimerización del cloropreno, del butadieno y del isobutileno.</p>
<p>- Caucho de neopreno PM: 100,000-300,000</p>	<p>Caucho obtenido mediante polimerización del cloropreno (2-cloro-1,3-butadieno). La polimerización tiene lugar casi completamente en la forma trans-1,4.</p> $\left[\begin{array}{cccc} & & & \\ & & & \\ \text{---} & \text{CH}_2 & \text{---} & \text{C} & = & \text{C} & \text{---} & \text{CH}_2 & \text{---} \\ & & & & & & & & \\ & & & \text{Cl} & & \text{H} & & & \end{array} \right]_n$

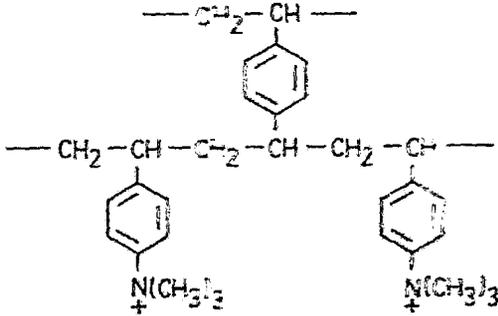
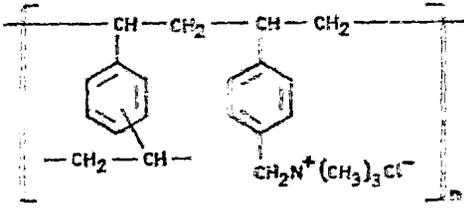
<p>17. COPOLIMEROS DE LOS CAUCHOS SINTETICOS</p> <p>- butadieno/acrilonitrilo</p>	<p>Polímero obtenido por copolimerización de butadieno (70%) y acrilonitrilo (30%).</p> <p>El contenido de acrilonitrilo puede variar entre 18% y 40%.</p> $\left[\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{CN}}{\text{CH}} \right]_n$
<p>- isobutileno/isopreno</p>	<p>Se obtiene mezclando isobutileno con 1.5 - 4.5% de isopreno y cloruro de metilo como disolvente, utilizando catalizadores de Friedel-Crafts (mezcla de cloruro de aluminio anhidro en cloruro de metilo).</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_n - \text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\text{C}} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_m$
<p>- dicloruro de etileno/polisulfuro de sodio</p>	<p>Los elastómeros de polisulfuro son productos de condensación de dihaloalcanos con polisulfuros alcalinos.</p>

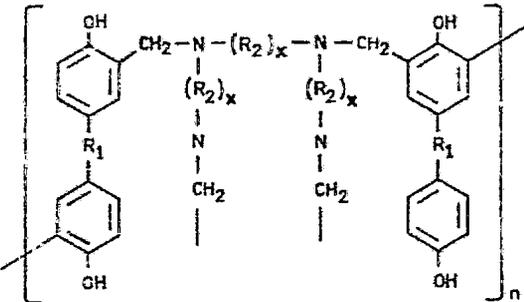
	<p>Polímero formado por reacción de dicloruro de etileno (1,2-dicloroetano) y polisulfuro de sodio (tetrasulfuro sódico: Na_2S_4).</p> $\left[\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{S} - \text{S} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{S} \quad \text{S} \end{array} \right]_n$
<p>18. ETERES POLIVINILICOS</p>	<p>Se obtienen mediante polimerización catiónica de los éteres vinílicos, utilizando BF_3 como catalizador y trazas de agua.</p> $\left[\text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{OR} \end{array} \right]_n$ <p>R = $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ u otro radical</p>
<p>- Polivinilbutil éter PM: 2,000</p>	<p>Resina obtenida por polimerización del éter vinil n-butílico.</p> $\left[\text{CH}_2 - \begin{array}{c} \text{CH} \\ \\ \text{GC}_4\text{H}_9 \end{array} \right]_n$

<p>19. COPOLIMEROS DE LOS ETERES POLIVINILICOS</p> <p>- divinil éter/anhdrido maleico</p>	<p>Polímero aniónico formado por copolimerización de divinil éter y anhdrido maleico.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{OR} \qquad \qquad \qquad \text{OR} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH---CH---CH}_2\text{---CH---} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{O=C} \quad \text{O} \quad \text{C=O} \end{array} \right]_n$
<p>- metilvinil éter/anhídrido maleico</p>	<p>Polímero lineal alternado 1:1 formado por copolimerización del éter metil vinílico y anhídrido maleico.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH---CH---} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{O=C} \quad \text{O} \quad \text{C=O} \end{array} \right]_n$
<p>- metilvinil éter/ácido maleico</p>	<p>Sal ferrosa de un polímero obtenido por copolimerización del éter metil vinílico con ácido maleico.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH---CH---CH---} \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{O=C} \quad \text{C=O} \\ \qquad \qquad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array} \right]_n \text{Fe}^{2+}$
<p>20. OXIDO DE POLIFENILENO</p>	<p>Resina del óxido de poli (2,6-dimetil-1,4-fenileno).</p>

	<p>Polímero lineal producido por --- unión catalítica oxidativa del 2,6- dimetilfenol.</p> 
<p>21. POLIACETALES</p>	<p>Homopolímeros compuestos esencial- mente por un polímero de formaldehí- do.</p> 
<p>- Polioximetileno (Poliformaldehído)</p> <p>PM: 25,000</p>	<p>Polímero obtenido al dejar en repo- so una disolución acuosa de formalde- hído, el cual se concentra y precipi- ta.</p> <p>El polímero obtenido contiene no - menos de 95% de formaldehído.</p>  <p>n = 100 - 1,000</p>
<p>22. POLIESTIRENO</p>	<p>Se obtiene por polimerización del estireno (vinilbenceno) utilizando 0.1-0.5% de peróxido de benzoflo co- mo catalizador.</p> <p>El estireno comienza a polimerizar por sí solo a temperatura ambiente, y más rápidamente por acción del ca- lor.</p> 

<p>23. DERIVADOS DEL POLIESTIRENO: RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO</p>	<p>Polímeros orgánicos tridimensionales (reticulados) formados por una cadena hidrocarbonada a la cual están unidos grupos ionizables.</p>
<p>- Resinas de intercambio catiónico</p>	<p>Se producen mediante copolimerización en suspensión de estireno con determinado porcentaje de unidades de divinilbenceno.</p> <p>En este tipo de resinas el grupo ionizable es ácido, por ejemplo, grupos sulfónico o carboxílico.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Si el grupo ionizable es un radical sulfónico, el producto se sulfona hasta aproximadamente un grupo de $-SO_3H$ por anillo de benceno.</p>
<p>1) Poliestirensulfonato de aluminio</p>	<p>Forma aluminica de una resina de intercambio catiónico.</p>
<p>2) Poliestirensulfonato de amonio</p>	<p>Forma amónica de una resina de intercambio catiónico.</p>
<p>3) Poliestirensulfonato de calcio</p>	<p>Forma cálcica de una resina de intercambio catiónico.</p>
<p>4) Poliestirensulfonato de sodio</p>	<p>Sal sódica sulfonada del homopolímero de estireno (etenil-benceno).</p>

	<p>Resina de intercambio catiónico - preparada en la forma sódica. Cada g intercambia 110-135 mg de sodio, calculado en base anhidra.</p>
<p>- Resinas de intercambio aniónico</p>	<p>Se producen mediante coplimerización de estireno con divinilbenceno. En este tipo de resinas el grupo ionizable es básico, por ejemplo, -- grupos cuaternarios de amonio, amina o clorometilo, los cuales se introducen en los anillos bencénicos.</p> 
<p>1) Resina Colestiramina</p>	<p>Resina fuertemente básica de intercambio aniónico en la forma cloruro, conteniendo grupos funcionales cuaternarios de amonio unidos a un copolímero de estireno-divinilbenceno. Sus constituyentes principales son el poliestireno trimetilbencilamonio como el anión Cl^-, el divinilbenceno (alrededor de 2%) y agua (alrededor de 43%). Cada g intercambia 1.8-2.2 g de glicolato sódico, calculado en base seca.</p> 

<p>2) Resina de Poli- amina-metileno</p>	<p>Resina débil de intercambio ani\bar{u}ni- co en la forma b\bar{a}sica.</p> 
<p>3) Resina de Poli- aminoestireno</p>	<p>Resina débil de intercambio ani\bar{u}ni- co en la forma b\bar{a}sica.</p>
<p>24. POLI (4-METILPENTE- NO-1) TPX</p>	<p>Polímero del 4-metilpenteno-1.</p>
<p>25. POLIETILENGLICOLES</p> <p>PM: 200-20,000</p> <p>Líquidos.- PM: 190-845</p> <p>PEG 200, 300, 400 y 600</p> <p>Pastosos.- PM: 950-1,600</p> <p>PEG 1000, 1500 (300 + 1540) y 1540</p> <p>Sólidos.- PM: 1,800-20,100</p> <p>PEG 2000, 3000, 4000, 6000, 10000, 12000 y 20000</p>	<p>Polímeros polares hidrosolubles -- formados por policondensación de mo- léculas de óxido de etileno y agua, en presencia de NaOH como cataliza- dor y conteniendo más de dos enlaces de éter.</p> <p>Estos compuestos pasan de líquidos a pastosos y luego a sólidos a medi- da que se incrementa el peso molecu- lar del polímero.</p> $\text{HOCH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_n - \text{CH}_2\text{OH}$ <p>n = número promedio de grupos oxi- etileno</p> <p>Contienen un total de 0.2-0.5% en peso de etileno y dietilenglicoles. * A partir del PEG 1000, a estos compuestos también se les llama Car- bowaxes.</p>

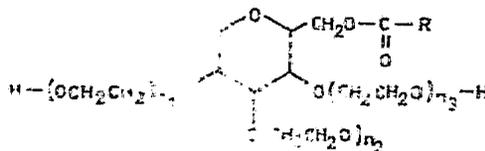
26. DERIVADOS DE LOS POLIETILENGLICOLOS

Polímeros obtenidos por esterificación o eterificación de los hidroxilos terminales de los polietilenglicoles, en presencia de catalizadores adecuados.

Se produce una adición en cadena - de las moléculas de óxido de etileno, obteniéndose compuestos en los cuales el radical introducido consiste en una cadena de ácido graso, y el enlace formado (éster, éter) depende de este radical.

- Derivados del sorbitán

Polímeros obtenidos por adición de cadenas de polioxietileno a los hidroxilos no esterificados de la molécula de sorbitán. El polioxietilensorbitán resultante se encuentra esterificado generalmente con un ácido graso, tal como el láurico, el palmítico, el esteárico o el oleico.



Suma de n_1 , n_2 y $n_3 = 20$

El número de grupos oxietileno introducidos en la molécula de sorbitán se indica entre paréntesis, después de la palabra polioxietileno, - en el nombre químico del polímero.

El radical R representa el ácido graso con el cual se esterifica la molécula de sorbitán.

1) Poliscorbato 20

PM: 1,227.5

Monolaurato de sorbitán polioxietileno (20).

Laurato 300 de sorbimacrogol.

Sorbitán mono-oleato del óxido de polietileno.

	<p>Mezcla compleja de ésteres láuricos parciales del sorbitol y sus mono- y di-anhídridos condensados aproximadamente con 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol y sus anhídridos.</p> <p>El ácido láurico utilizado para la esterificación puede contener cantidades variables de otros ácidos grasos.</p>
<p>2) Polisorbato 60 PM: 1,311.7</p>	<p>Monoestearato de sorbitán polioxi-etileno (20). Estearato 300 de sorbimacrogol. Sorbitán mono-estearato del óxido de polietileno.</p> <p>Mezcla de ésteres de los ácidos esteárico y palmítico del sorbitol y sus anhídridos, condensados con 20 moles de óxido de etileno.</p> <p>Se prepara haciendo reaccionar el ácido esteárico (asociado con el palmítico) con sorbitol para dar un producto con un número máximo de ácido de 10 y un contenido máximo de agua de 0.2%, el cual reacciona entonces con el óxido de etileno.</p>
<p>3) Polisorbato 61 PM: 1,461.5</p>	<p>Monoestearato de sorbitán polioxi-etileno (20). Mezcla de ésteres esteáricos del sorbitol y sus anhídridos condensados con 20 moles de óxido de etileno.</p> <p>El ácido esteárico utilizado para la esterificación puede contener cantidades variables de otros ácidos grasos, especialmente ácido palmítico.</p>
<p>4) Polisorbato 65 PM: 1,844.6</p>	<p>Triestearato de sorbitán polioxi-etileno (20). Triestearato 300 de sorbimacrogol. Mezcla de ésteres esteáricos del sorbitol, principalmente triestearato, y sus anhídridos, condensados --</p>

	<p>con 20 moles de óxido de etileno. Se prepara por reacción de ácido - esteárico (asociado con palmítico) - con sorbitol para dar un producto -- con un número máximo de ácido de 15 y un contenido máximo de agua de -- 0.2%, el cual reacciona entonces con el óxido de etileno.</p>
<p>5) Polisorbato 80 PM: 1,309.7</p>	<p>Monooleato de sorbitán polioxietileno (20). Oleato 300 de sorbimacrogol. Sorbitán mono-oleato del óxido de polietileno. Mezcla de ésteres oleicos del sorbitol y sus anhídridos, condensados con 20 moles de óxido de etileno por cada mol de sorbitol. Se prepara por reacción de ácido - oleico (generalmente asociado con -- otros ácidos grasos) con sorbitol para dar un producto con un número máximo de ácido de 7.5 y un contenido máximo de agua de 0.5%, el cual reacciona entonces con el óxido de etileno.</p>
<p>- Esteres de macrogol</p>	<p>Esteres de ácidos grasos del polioxietileno. Polímeros obtenidos por introducción de un número suficiente de grupos oxietileno en una molécula de -- ácido graso.</p> $R - \underset{\text{O}}{\underset{ }{C}} - O(CH_2CH_2O)_n - H$ <p>R = ácido graso</p>
<p>1) Estearato de polioxilo 40 (Myrj 52) PM: 2,046.6</p>	<p>Estearato de polioxietileno 40. Ester monoesteárico de polioxietileno. Monoestearato de polietilenglicol.</p>

	<p>Mezcla de los ésteres monoestearato y diestearato de polioxietilenglicoles combinados y los correspondientes glicoles libres.</p> $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \underset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{H}$ <p>n = 40 (grupos de oxietileno)</p>
- Eteres de macrogol	<p>Productos de condensación preparados por reacción entre alcoholes grasos o alquil fenoles y óxido de etileno.</p>
1) Monocetil éter de polietilenglicol 1000 (Cetomacrogl 1000)	<p>Eter de macrogol preparado por condensación de óxido de etileno con alcohol cetílico o cetoestearílico.</p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m - (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n - \text{OH}$ <p>m = 15 o 17 n = 19 - 23</p>
2) Lauromacrogoles	<p>Eteres láuricos de macrogol preparados por polimerización de óxido de etileno y alcohol laurílico.</p>
a) Lauril éter polioxietilénico (Brij 35)	<p>Eter láurico de polioxietileno, en el cual el alcohol laurílico se encuentra etoxilado con 4-23 moles de óxido de etileno.</p> $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{11} - \text{O} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{H}$
b) Hidroxipolietoxidodecano (Lauromacrogl 400)	<p>Mezcla de éteres monoláuricos de polietilenglicoles.</p>

<p>PM: 582.8</p>	<p>La cadena de polioxietileno contiene alrededor de 9 grupos de oxietileno.</p>
<p>3) Octoxinoles PM: 647</p>	<p>Mezcla de éteres octilfenílicos de macrogoles, la cual contiene 5-15 grupos oxietileno en la cadena de polioxietileno. * el número que sigue al nombre indica el número aproximado de grupos oxietileno en la cadena de polioxietileno.</p>
<p>a) Octilfenoxipolietoxietanol (Octoxinol 9) PM: 602.8</p>	<p>Mono-[p-(1,1,3,3,-tetrametilbutil)fenil] éter de polietilenglicol. Isooctilfenil éter de polietileno.</p> $ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{C}_6\text{H}_4 - (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n \text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \end{array} $ <p>n = 9</p>
<p>4) Nonoxinoles a) Nonilfenoxipolietoxietanol (Nonoxinol 10) PM: 616.8</p>	<p>Serie de éteres nonilfenílicos de macrogoles. p-nonilfenil éter de polietilenglicol.</p> $ \text{C}_9\text{H}_{19} - \text{C}_6\text{H}_4 - (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n \text{OH} $ <p>n = 10</p>

<p>27. POLIPROPILENGLICOLES</p>	<p>Polímeros formados por condensación de moléculas de óxido de propileno y de agua.</p> $\text{HOCH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{O}-\text{CH}_2\text{)}_n-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{OH}$
<p>28. DERIVADOS DE LOS POLI PROPILENGLICOLES</p> <p>PM: 6,630-8,660</p>	<p>Polímeros mixtos formados por copolimerización en bloque de óxidos de etileno y de propileno.</p> <p>Se obtienen por adición de moléculas de óxido de propileno sobre un polietilenglicol.</p> $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_a-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{O}-\text{CH}_2)_b-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_c-\text{CH}_2\text{OH}$ <p>La cadena de polipropileno es hidrofóbica mientras que las dos cadenas de polietileno son hidrofílicas.</p>
<p>- Poloxámeros</p> <p>PM: 1,000-16,000</p>	<p>Serie de copolímeros no iónicos -- compuestos por polioxietileno y polioxipropileno.</p> $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{O})_b-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c-\text{H}$ <p>donde a = c</p>

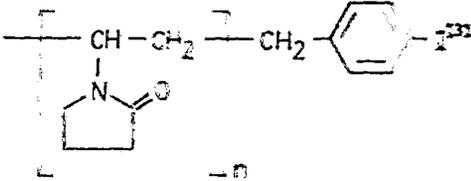
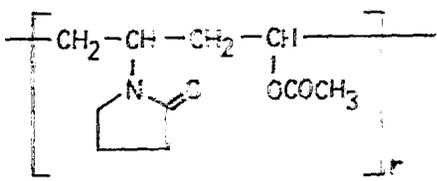
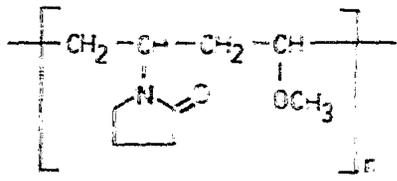
<p>27. POLIPROPILENGLICOLES</p>	<p>Polímeros formados por condensación de moléculas de óxido de propileno y de agua.</p> $\text{HOCH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{O} - \text{CH}_2 \text{)}_n - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{OH}$
<p>28. DERIVADOS DE LOS POLI<u>PROPILENGLICOLES</u></p> <p>PM: 6,630-8,660</p>	<p>Polímeros mixtos formados por copolimerización en bloque de óxidos de etileno y de propileno.</p> <p>Se obtienen por adición de moléculas de óxido de propileno sobre un polietilenglicol.</p> $\text{HOCH}_2 - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_a - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{O} - \text{CH}_2 \text{)}_b - (\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2)_c - \text{CH}_2\text{OH}$ <p>La cadena de polipropileno es hidrofóbica mientras que las dos cadenas de polietileno son hidrofílicas.</p>
<p>- Poloxámeros</p> <p>PM: 1,000-16,000</p>	<p>Serie de copolímeros no iónicos -- compuestos por polioxietileno y polioxipropileno.</p> $\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a - \underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}} - \text{CH}_2\text{O} \text{)}_b - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c - \text{H}$ <p>donde a = c</p>

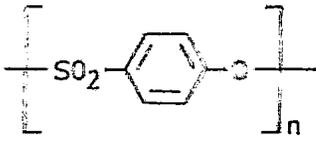
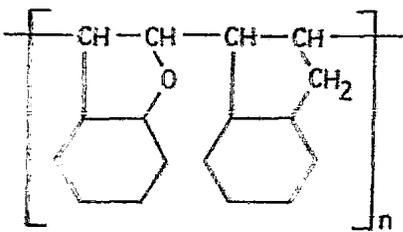
<p>1) Poloxámero 188 PM: 8,350</p>	<p>Copolímero de polioxietileno-poli-oxipropileno.</p> $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{75}\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{O})_{30}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{75}-\text{H}$
<p>2) Poloxámero 331 PM: 3,800</p>	<p>Copolímero en bloque de α-hidro-w-hidroxi poli (oxietileno) poli (oxipropileno) poli (oxietileno).</p> $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_7(\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{O})_{54}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_7-\text{H}$
<p>3) Poloxaleno PM: 3,000</p>	<p>Polímero de poli (oxietileno) poli (oxipropileno) poli (oxietileno). Eter dipolioxietilado de polipropilenglicol.</p> $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}(\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{O})_{34}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{H}$
<p>29. POLIETILENO PM alta presión: 10,000-40,000 PM baja presión: 50,000-100,000</p>	<p>Homopolímero de eteno. Polímero de cadena larga preparado por polimerización de etileno líquido a presiones y temperaturas elevadas, utilizando peróxidos (por ej. de benzofl) como catalizadores.</p>

	$\left[\text{CH}_2 - \text{CH}_2 \right]_n$ <p>El polietileno puede obtenerse tam<u>bi</u>én a presión media o baja.</p>
<p>30. DERIVADOS DEL POLI-ETILENO</p> <p>- Sulfonato sódico de polietileno</p>	<p>Polietilensulfonato de sodio.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{SO}_3\text{Na}}{\text{CH}} \right]_n$
<p>- Surlyn A</p>	<p>Polímero de etileno que contiene - grupos carboxilos ionizables los cua<u>l</u>es pueden formar enlaces reticula<u>re</u>s entre las cadenas (ionómero o polímero iónico).</p> <p>Se produce como copolímero de etileno con monómeros tipo ácido carboxílico tales como el ácido metacrílico o el acrilato de metilo, y posterior neutralización parcial con un catión metálico (de sodio, potasio, amonio o calcio) con el cual se for<u>ma</u> una red con puentes metálicos.</p>
<p>31. COPOLIMEROS DEL POLI-ETILENO</p> <p>- etileno/acetato de vinilo</p>	<p>Polímero obtenido por copolimeriza<u>ci</u>ón de etileno y acetato de vinilo.</p> $\left[\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \underset{\text{OCOCH}_3}{\text{CH}} \right]_n$

	<p>Este copolímero es reticulable con peróxidos en presencia de pequeñas cantidades de compuestos insaturados como el fosfato de trialilo.</p>
<p>32. POLIPROPILENO</p>	<p>Polímero de propeno. Polímero isotáctico preparado mediante polimerización del propileno a baja presión y en presencia de catalizadores heterogéneos de coordinación, los cuales deben ser estereoespecíficos para obtener la forma isotáctica del polipropileno.</p> $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \right]_n$
<p>33. POLITETRAFLUOROETILENO</p>	<p>Homopolímero de tetrafluoroetileno. Se obtiene por polimerización de tetrafluoroetileno en presencia de agua, a presión elevada y utilizando persulfatos como iniciadores, y catalizadores peroxídicos (peróxido de hidrógeno).</p> $\left[\text{CF}_2 - \text{CF}_2 \right]_n$ <p>n = 1,000</p>
<p>34. COPOLIMEROS DEL POLITETRAFLUOROETILENO</p> <p>- tetrafluoroetileno/ hexafluoropropileno</p>	<p>Polímero obtenido por copolimerización de tetrafluoroetileno con hexafluoropropileno.</p> $\left[\text{CF}_2 - \text{CF}_2 - \text{CF}_2 - \underset{\text{CF}_3}{\text{CF}} \right]_n$

<p>35. POLITRIFLUOROCLORO-ETILENO</p>	<p>Polímero obtenido por polimerización del trifluorocloroetileno, en medio acuoso y utilizando catalizadores peroxídicos.</p> $\left[\text{CF}_2 - \text{CFCl} \right]_n$
<p>36. POLIVINILPIRROLIDONA PM: 10,000-360,000</p>	<p>Homopolímero de vinilpirrolidona. Polímero de 1-etenoil-2-pirrolidona.</p> <p>Se obtiene mediante polimerización de la vinilpirrolidona, por calentamiento en presencia de NH_3 y peróxido de hidrógeno como catalizador.</p> <p>Contiene 12-13% de nitrógeno, calculado en base anhidra.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{O} \end{array} \right]_n$
<p>37. DERIVADOS DE LA POLIVINILPIRROLIDONA</p> <p>- Yodo-povidona</p>	<p>Homopolímero de 1-etenoil-2-pirrolidona compuesto con yodo.</p> <p>Polímero de vinilpirrolidona compuesto con yodo.</p> <p>Complejo de yodo con polivinilpirrolidona, el cual contiene 9-12% de yodo disponible, calculado en base seca.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{O} \end{array} \right]_n \cdot x\text{I}$

<p>- Tolpovidona¹³¹I</p>	<p>Polivinilpirrolidona p-toluidina - yodinada. Tolpovidona radio-yodinada (¹³¹I).</p>  <p>The diagram shows the chemical structure of p-toluidine, which is 4-aminotoluene. It consists of a benzene ring with an amino group (-NH₂) at the para position relative to a methyl group (-CH₃).</p>
<p>38. COPOLIMEROS DE LA POLIVINILPIRROLIDONA</p> <p>- vinilpirrolidona/ acetato de vinilo</p>	<p>Polímero obtenido por copolimeriza- ción de vinilpirrolidona y acetato de vinilo.</p>  <p>The diagram shows the chemical structure of a copolymer of vinylpyrrolidone and vinyl acetate. The backbone consists of alternating units: -CH₂-CH-CH₂-CH-. The first CH is substituted with a pyrrolidone ring, and the second CH is substituted with an acetoxy group (-OCOCH₃).</p>
<p>- vinilpirrolidona/ metilvinil éter</p>	<p>Polímero obtenido por copolimeriza- ción de vinilpirrolidona con éter me- til vínflico.</p>  <p>The diagram shows the chemical structure of a copolymer of vinylpyrrolidone and methyl vinyl ether. The backbone consists of alternating units: -CH₂-CH-CH₂-CH-. The first CH is substituted with a pyrrolidone ring, and the second CH is substituted with a methoxy group (-OCH₃).</p>

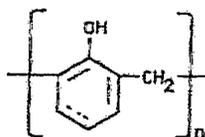
<p>39. POLISULFONAS</p> <p>PM: 24,000</p>	<p>Polímeros de sulfona de difenileno. Resinas producidas por reacción de la sal disódica del 4, 4'-isopropilidendifenol (bisfenol A) con la 4, 4'-diclorodifenilsulfona.</p> 
<p>40. RESINAS DE CUMARONA-INDENO</p> <p>PM: 1,000</p>	<p>Polímeros obtenidos por polimerización de un alquitrán de hulla pesado disuelto en nafta; este alquitrán de hulla se encuentra presente en los aceites recuperados en las operaciones de coquificación.</p> <p>Consisten en una mezcla de cumarona, indeno, indano (hidrindeno), bencenos sustituidos y otros compuestos no saturados relacionados.</p> <p>Estas resinas se polimerizan por adición de ácido sulfúrico como catalizador, dando un polímero de estructura lineal.</p> 
<p>41. RESINAS FENOLICAS</p>	<p>Polímeros obtenidos por condensación de fenoles (fenol, cresol o xilenol) con aldehídos (formaldehído, acetaldehído, furfural), con eliminación de agua y dependiendo de la relación de concentraciones de los compuestos de partida.</p>

- Resina de fenol-formaldehído (Baquelita)

Polímero obtenido por condensación de fenol con formaldehído a temperatura elevada, en medio ácido o básico.

La formación de baquelita por condensación alcalina se efectúa calentando el fenol y el formaldehído (relación molar de 1.25:1) con pequeñas cantidades de un catalizador alcalino (amoníaco, carbonato sódico o bórax).

En la condensación ácida sólo se utiliza una parte del formaldehído necesario (relación molar 0.8:1), -- pues al adicionar hexametilentetramina (urotropina) como catalizador --- (agente de curado), ésta se descompone en presencia de calor y humedad, en formaldehído y amoníaco, reticuliéndose las cadenas moleculares.

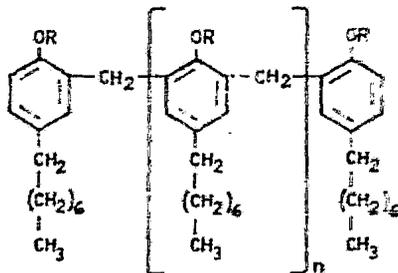


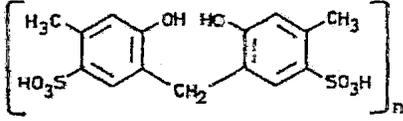
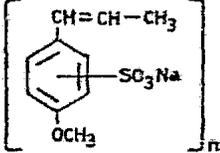
uniones orto o para

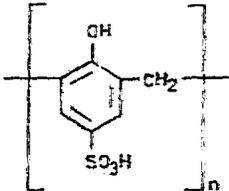
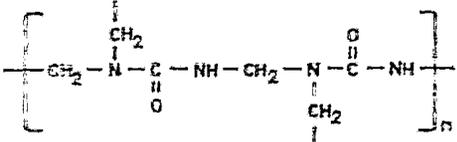
- Tiloxápol

Polímero terciario oxietilado de octilfenol y formaldehído.

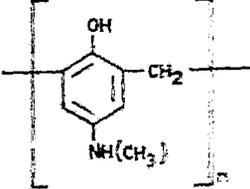
Polímero líquido no iónico de p-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con etilenglicol y formaldehído.



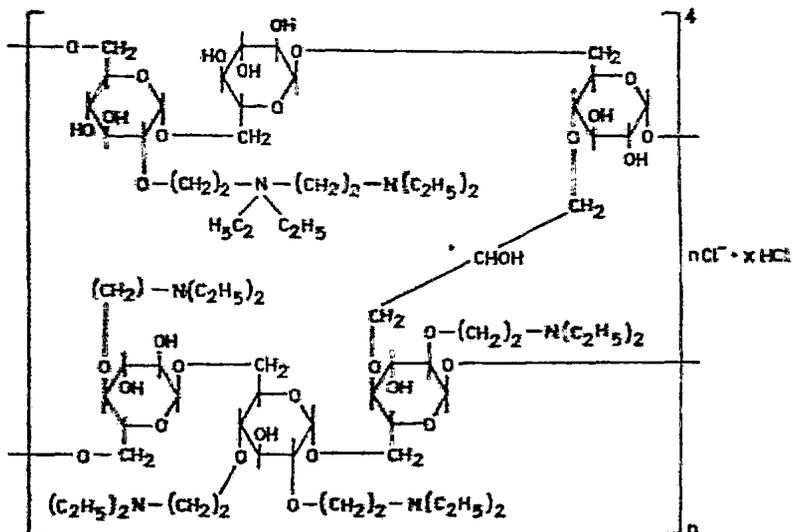
	<p>$R = -CH_2CH_2O(CH_2CH_2O)_m - CH_2CH_2OH$ $m = 6-8 ; n < 5$</p>
<p>- Negatán</p>	<p>Polímero de metilenbis-(ácido hidroxitoluensulfónico). Polímero del ácido disulfónico y dihidroxidimetildifenilmetano. Polímero formado por condensación de ácido m-cresolsulfónico y formaldehído.</p>
<p>- Polidicresolato</p>	<p>Polímero de metilendimetacresoldisulfonato.</p> 
<p>- Polianetolsulfonato de sodio</p>	<p>Polímero de la sal sódica del ácido anetolsulfónico.</p> 
<p>- Resinas de intercambio catiónico</p>	<p>Polímeros que contienen hidroxilos fenólicos cuyo carácter ácido débil se incrementa por la presencia de grupos sulfónico o carboxílico en el núcleo bencénico. Se preparan por polimerización de fenoles con tres grupos funcionales o del fenol con formaldehído. En general se sulfona durante el proceso de condensación, pero también puede</p>

	<p>prepararse partiendo del fenol previamente sulfonado, por ejemplo del ácido m-fenolsulfónico con formaldehído.</p> 
<p>1) Resina Carbacrilica</p>	<p>Resina catiónica que contiene alrededor de 6% de cloruro de 3-amino-7-dimetilaminofenazonio.</p>
<p>2) Resodec</p>	<p>Resina sódica policarboxílica de intercambio catiónico.</p>
<p>42. AMINO RESINAS</p>	<p>Polímeros obtenidos por condensación de aldehídos, principalmente formaldehído, con compuestos amínicos polifuncionales como la urea, la melamina y la anilina, siendo los más importantes los de urea y melamina con formaldehído.</p>
<p>- Resinas de urea-formaldehído</p>	<p>Se obtienen por reacción de urea (1 mol) con formaldehído (no más de 2 moles) en solución acuosa, primero por adición en medio alcalino para formar metilol derivados aislables y luego por condensación con catalizadores ácidos, con pérdida de agua, para formar polímeros reticulados tridimensionales.</p> 

<p>1) Polinoxilina</p>	<p>Poli { metilenbis [N,N'-di(hidroxi-metil)urea] } . Polímero formado por condensación de urea con formaldehído, conteniendo cadenas lineales, posiblemente algo reticuladas.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \quad \text{CH}_2\text{OH} \\ \quad \quad \\ \text{N} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{O} \end{array} \right]_n$
<p>- Resinas de melamina-formaldehído</p>	<p>Se obtienen por reacción de 1 mol de melamina (trímero de cianamida) - con no más de 3 moles de formaldehído en solución acuosa, formando compuestos de metilol en medio alcalino y polímeros reticulados por condensación en medio ácido.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{NH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \\ / \quad \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C}-\text{HN} \quad \quad \text{NH}-\text{CH}_2 \\ \backslash \quad \quad / \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \end{array} \right]_n$
<p>- Resinas de urea-melamina-formaldehído</p>	<p>Se obtienen por condensación de urea y melamina con formaldehído en medio básico.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{N} - \text{C} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{HN} \\ \quad \quad \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{NH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \\ / \quad \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C}-\text{HN} \quad \quad \text{NH}-\text{CH}_2 \\ \backslash \quad \quad / \\ \text{N} \quad \quad \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{NH} - \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} \right]_n$

<p>- Resinas de intercambio aniónico</p>	<p>Se obtienen por condensación de urea o de aminas aromáticas con formaldehído.</p> <p>Las resinas débiles o medianamente básicas se preparan por incorporación de grupos amínicos alifáticos primarios, secundarios o terciarios, o bien por condensación de aminas aromáticas como la <i>m</i>-fenilendiamina con el formaldehído, pudiendo reemplazarse esta amina aromática por urea o melamina o por una mezcla de ambas.</p> <p>Un ejemplo es la resina formada por condensación de <i>N</i>-metil-fenilamina con formaldehído.</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>Las resinas fuertemente básicas se preparan principalmente por condensación de la guanidina con formaldehído, y también por condensación de la melamina, la urea o urea-melamina con formaldehído en medio alcalino.</p> <p>Como grupos activos pueden incorporarse radicales de amonio cuaternario o grupos clorometilo (-CH₂Cl).</p>
<p>1) Clorhidrato de Colestipol</p>	<p>Resina básica de intercambio aniónico constituida por el clorhidrato de un copolímero de dietilentriamina y 1-cloro-2,3-epoxipropano.</p>
<p>2) Polidexida</p>	<p>Cloruro del 2-(dietilamino)etil éter de Sephadex.</p> <p>Polímero de 2-(dietilamino)etil gliclicerileno y dextrán.</p>

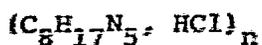
Dextrán reticulado con 3-cloro-1,2-epoxipropano (epiclorhidrina) y o-sustituído con grupos 2-dietilaminoetil, algunos de los cuales se encuentran en forma de grupos cuaternarios al estar enlazados con cloruro de dietilaminoetil.



3) Polihexanida

PM: 219.7 x n

Polímero compuesto por el clorhidrato de polihexametilenbiguanida.



43. POLIAMIDAS

PM: 12,000

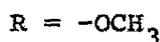
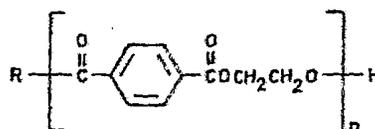
Polímeros de cadena larga de estructura semejante a la de las proteínas.

Se obtienen por condensación de diaminas alifáticas con ácidos dicarboxílicos alifáticos, o mediante autocondensación (condensación interna) de ω -aminoácidos (o sus lactamas).

	<p>Estos polímeros se designan por un número, el cual indica los átomos de carbono que contienen los monómeros de partida. Las poliamidas procedentes de diaminas y ácidos dibásicos se designan con dos números, el primero de los cuales se refiere a la diamina y el segundo al ácido dicarboxílico, mientras que los polímeros de aminoácidos se designan por un solo número ya que la poliamida sufre autocondensación.</p>
<p>- Nylon 6,6</p>	<p>Se obtiene mediante policondensación de hexametildiamina con ácido adípico.</p> <p>La síntesis se efectúa disolviendo ambos monómeros en cantidades equimoleculares (1:1) en fenol, cresol o xilenol y calentando. Se forma primero la sal amónica correspondiente (sal de nylon), que al calentar a 270-280°C comienza a eliminar agua y a condensarse sucesivamente dando la poliamida lineal.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} - (\text{CH}_2)_4 - \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_6 - \text{NH} \right]_n$
<p>- Nylon 11</p>	<p>Se obtiene mediante poliautocondensación del ácido 11-aminoundecanoico obtenido del aceite de ricino, calentando en presencia de disolventes inertes o directamente.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{NH} \right]_n$
<p>44. POLICARBONATOS PM > 1 millón</p>	<p>Poliésteres lineales del ácido carbónico preparados por condensación de bisfenol A (4,4'-isopropilideno-</p>

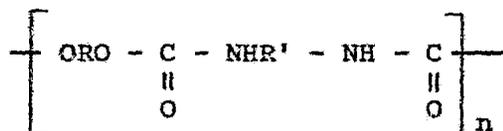
	<p>fenol o 4,4'-dihidroxidifenil-2,2'-propano) y fosgeno (cloruro de carbonilo) en medio alcalino, o por --reacción entre bisfenol A y carbona<u>to</u> de difenilo.</p> $\text{H} \left[\text{O} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) \right]_n$
<p>45. POLIESTERES PM: 20,000-30,000</p>	<p>Los poliésteres lineales son polímeros resultantes de la condensación de ácidos orgánicos alifáticos dicarboxílicos no saturados como el ácido maleico y el fumárico, con alcoholes divalentes como el etilenglicol; en la reacción se elimina agua.</p>
<p>- Tereftalatos de polietilenglicol</p>	<p>Polímeros obtenidos a partir del -ácido tereftálico o sus ésteres y el etilenglicol.</p>
<p>1) Terileno</p>	<p>Se obtiene por condensación de áci<u>do</u> tereftálico y etilenglicol, a tem<u>peratura</u> elevada y baja presión, con la pérdida del glicol.</p> $\text{R} \left[\text{C}(\text{O}) - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(\text{O})\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{O} \right]_n \text{H}$ <p>R = -OH</p>
<p>2) Dacrón</p>	<p>Se obtiene por transesterificación y condensación del éster dimetílico del ácido tereftálico (tereftalato -</p>

de dimetilo) con etilenglicol, en presencia de óxido de plomo como catalizador y calentando a 190-200°C, eliminándose metanol por destilación en medio ácido o básico.



46. POLIURETANOS

Polímeros formados por reacción entre poliisocianatos y polialcoholes (poliglicoles).

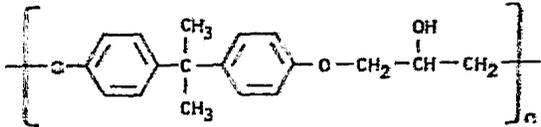


Los poliisocianatos utilizados son los di y los triisocianatos. De los diisocianatos alifáticos se emplea solamente el hexametilendiisocianato, y de los aromáticos se utilizan el toluileno-2,4-diisocianato, el naftileno-1,5-diisocianato y el difenilmetano-4,4'-diisocianato. El triisocianato más comúnmente utilizado es el trifenilmetano-4,4',4"-triisocianato.

Entre los polialcoholes se encuentran los glicoles etilen y butilenglicol.

Los poliésteres hidroxilados utilizados para la formación de los poliuretanos elastoméricos y las espumas de poliuretano son unos intermediarios básicos constituidos por un po-

	<p>límero de bajo peso molecular (1,000-2,000), los cuales se obtienen por esterificación de ácidos dicarboxílicos (adípico, ftálico) con un exceso de di o tri alcoholes (glicoles, glicerina, trimetilolpropano).</p> <p>Los poliésteres hidroxilados resultan de la reacción de óxidos de etileno o de propileno con di o tri alcoholes.</p>
<p>- Fibras y recubrimientos de poliuretano</p>	<p>Se obtienen por reacción de diisocianatos alifáticos (hexametildiiisocianato) con dialcoholes (1,4-butilenglicol).</p> $\left[\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{NH}(\text{CH}_2)_6-\text{NH}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} \right]_n$
<p>- Poliuretanos elastoméricos</p>	<p>Se obtienen por reacción de diisocianatos aromáticos (tolileno-2,4-diisocianato) con un poliéster hidroxilado lineal (tal como el formado con ácido adípico y polietilenglicol).</p> $\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{NH} \end{array} \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_3 \\ \\ \text{NH} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{O} \end{array} \left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{(CH}_2\text{)}_4-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{O} \right)_m \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \right]_n$
<p>- Espumas de poliuretano</p>	<p>Se obtienen por reacción de un diisocianato (tolileno diisocianato) con un poliéster de sorbitol o un poliéster hidroxilado formado a partir de poli (1,4-butilenglicol), en presencia de agua o de ácidos carboxílicos.</p>

	<p>cos y utilizando catalizadores basados en aminas terciarias o en jabones de estaño para lograr la formación de espuma. La reticulación se produce mediante la formación de enlaces de urea, con desprendimiento de dióxido de carbono.</p> $R \left[\begin{array}{c} \text{NH} - \text{C} - \text{NH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \right]_n R'$
<p>47. RESINAS EPOXI PM: 900-3,000</p>	<p>Polímeros formados por condensación de bisfenol A (diano, difenilolpropano o 4,4'-isopropilidendifenol) con epiclorhidrina (3-cloro-1,2-epoxipropano) en presencia de una base.</p>  <p>Otros compuestos que contengan hidroxilos (resorcina, hidroquinona, glicoles y glicerina) pueden sustituir al bisfenol A.</p>
<p>48. SILICONAS</p>	<p>Polímeros orgánicos formados por átomos alternados de silicio y oxígeno, en los cuales las valencias restantes de los átomos de silicio se encuentran saturadas por radicales orgánicos, generalmente metilo o fenilo.</p> <p>Se producen por condensación intermolecular de silanoles (sustancias muy reactivas obtenidas por hidrólisis</p>

	<p>sis de los clorosilanos), los cuales se condensan enseguida a siliconas.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{O} - \text{Si} \\ \\ \text{R} \end{array} \right]_n$ <p>R = radical orgánico monovalente (metilo o fenilo)</p>
<p>- Siliconas líquidas</p>	<p>Polímeros de bajo peso molecular - producidos por hidrólisis de una mezcla de clorosilanos introducida en agua con agitación.</p>
<p>- Grasas de silicona</p>	<p>Se obtienen mezclando aceites de silicona (siliconas líquidas) con cargas finamente divididas de sílice o jabones metálicos.</p>
<p>- Resinas de silicona</p>	<p>Polímeros reticulados obtenidos -- por hidrólisis de la mezcla deseada de clorosilanos di y trifuncionales en presencia de un disolvente tal como el éter de petróleo, el acetato de butilo, el tolueno o el xileno, -- utilizando cargas de aminas o jabones metálicos.</p>
<p>- Elastómeros de silicona</p>	<p>Polímeros lineales de alto peso molecular obtenidos a partir de diclorosilanos muy puros (generalmente dimetilclorosilanos) y agua, formándose puentes etilénicos entre las cadenas al añadir peróxido de benzoflona en presencia de 30-50% de sílice finamente dividida.</p>

<p>49. DIMETILPOLISILOXANO (SINETICONA)</p> <p>PM: 14,000-21,000</p>	<p>Polímero lineal formado por una mezcla de metilpolisiloxanos líquidos y sílica gel purificada (dióxido de silicio).</p> <p>Puede prepararse por hidrólisis de una mezcla de diclorodimetilsilano, $(CH_3)_2SiCl_2$, y clorotrimetilsilano - $(CH_3)_3SiCl$, o bien a partir de diclorodimetilsilanos y/o triclorometilsilanos.</p> <p>Contiene 90.5-99.0% de dimetilpolisiloxano y 4-7% de dióxido de silicio.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} - \text{Si} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]_n$
<p>50. METILFENILPOLISILOXANO</p>	<p>Polímero formado por una mezcla de metilpolisiloxanos líquidos y fenilpolisiloxanos.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} - \text{Si} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \right]_n$
<p>51. POLIFOSFATOS</p> <p>- Fosfato de Polifloretina</p>	<p>Mezcla de polímeros de floretina - fosforilada.</p>
<p>- Fosfato de Polifloroglucinol</p> <p>PM: 206.1 x n</p>	<p>$(C_6H_7C_6P)_n$</p>

<p>- Polimetafosfato de sodio</p>	<p>Sal sódica de un polímero del ácido fosfórico. Se obtiene por fusión a 700°C de - fosfato monosódico, perdiendo una <u>mo</u> lécula de agua y polimerizándose. Contiene no menos de 85% de $(\text{NaPO}_3)_6$ y 8-15% de pirofosfato tetrasódico $(\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7)$.</p> <p style="text-align: center;">$(\text{NaPO}_3)_n$</p>
<p>52. OTROS POLIMEROS SINTETICOS</p> <p>- Act-al</p>	<p>Complejo de monocarbonato sódico - de polihidroxialuminio y hexitol.</p> $\left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HO}-\text{Al} \left(\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OH} \\ \quad \\ \text{O}-\text{Al} \left(\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{O} \end{array} \right) -\text{Al}-\text{OCONa} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array} \right) \end{array} \right] \text{Hexitol}$ <p style="text-align: center;">$n = \text{un entero}$</p>
<p>- Gafquat</p>	<p>Polímeros catiónicos cuaternarios de alto peso molecular derivados del acetileno, cuya estructura espiral - se asemeja a la de las proteínas.</p>
<p>- Poli I - Poli C</p>	<p>Polinucleótido de doble hélice formado al mezclar concentraciones equi molares de los ácidos polirribonosi nico y polirribocitidílico.</p>
<p>- Polisulfato sódico de Pentosán PM: 2,000-4,000</p>	<p>Polímero constituido por un polia- nión sulfatado.</p>

POLIMEROS SINTETICOS
UTILIZADOS
COMO PRINCIPIOS ACTIVOS
EN LA
INDUSTRIA FARMACEUTICA

POLIMERO	APLICACIONES
1. ALCOHOL POLIVINILICO	- (coloide): protector t6pico
2. COPOLIMEROS DEL ACIDO POLIACRILICO - Carbopol	- laxante en volumen
- Policarbofilo	- laxante en volumen
3. ETERES POLIVINILICOS - Polivinox	- bacteriost6tico en el tratamiento de heridas, quemaduras y enfermedades de la piel (abscesos, acn6, dermatitis), promoviendo la regeneraci3n y cicatrizaci3n del tejido epitelial - en el tratamiento de la 6lcera -- g6strica y duodenal, gastritis y colitis - desodorante y anest6sico
4. COPOLIMEROS DE LOS ETERES POLIVINILICOS - Cop6lmero de Pir6n	- induce la producci3n de interfe-- r3n en el hombre
- Ferropolimaler	- en el tratamiento de la anemia -- por deficiencia de hierro
5. POLIACETALES - Paraformaldehido	- antis6ptico y desinfectante en -- cremas anticonceptivas

	<ul style="list-style-type: none">- antiséptico y desinfectante en -- las cavidades dentales y calmante en el dolor de muelas
6. DERIVADOS DEL POLIESTIRENO: RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO	<ul style="list-style-type: none">- para prevenir la hipopotasemia y disminuir el nivel de sodio en el embarazo y en diversas enfermedades (edema, hipertensión), modificando el balance electrolítico -- del plasma
<ul style="list-style-type: none">- Resinas de intercambio catiónico <ol style="list-style-type: none">1) Poliestirensulfonato de aluminio, de amonio, de calcio y de sodio	<ul style="list-style-type: none">- en el tratamiento de la hipercalcemia (cambiando el balance electrolítico del plasma) asociada -- con anuria u oliguria severa, lesiones por golpe o contusión, <u>que</u> maduras severas y shock quirúrgico
<ol style="list-style-type: none">2) Poliestirensulfonato de amonio	<ul style="list-style-type: none">- para reducir la absorción de sodio del tracto gastrointestinal -- en la cirrosis hepática, toxemia pre-ecláptica y enfermedades <u>car</u>diovasculares
<ul style="list-style-type: none">- Resinas de intercambio aniónico <ol style="list-style-type: none">1) Resina Colestiramina	<ul style="list-style-type: none">- en el tratamiento de la hiperlipoproteinemia- antiprurítico en la colestasis de bida a obstrucción biliar- para evitar la resorción de los -- ácidos biliares y la diarrea por acortamiento del fleon
<ol style="list-style-type: none">2) Resina de Poliamina-metileno y Resina de Poliaminocestireno	<ul style="list-style-type: none">- adsorbentes y antiácidos gástricos, para neutralizar la hiperclorhidria en el tratamiento de la <u>gl</u>cera péptica

7. POLIETILENGLICOLES	- (coloides): protectores tópicos
8. DERIVADOS DE LOS POLIETILENGLICOLES - Derivados del sorbitán 1) Tweens 20, 60, 61, 65 y 80	- hemolíticos
- Esteres de macrogol 1) Myrj 52	- emoliente en pomadas
- Eteres de macrogol 1) Lauromacrogoles	- espermicidas
a) Brij 35	- hemolítico - para promover la absorción de grasas de la dieta en la enfermedad intestinal (celíaca) y afta (úlceras) y en varios padecimientos dérmicos
b) Lauromacrogol 400	- anestésico local
2) Nonoxinoles a) Nonoxinol 10	- espermicida
9. DERIVADOS DE LOS POLI PROPILENGLICOLES - Poloxámeros 1) Poloxámero 188	- ablandador fecal
2) Poloxaleno	- ablandador fecal

<p>10. DERIVADOS DEL POLIETILENO</p> <p>- Liofolato sódico</p>	<p>- anticoagulante - para la curación de hematomas y para aliviar torceduras y contusiones</p>
<p>11. POLIVINILPIRROLIDONA</p>	<p>- expansor y sustituto del plasma sanguíneo en pérdidas excesivas de sangre, quemaduras severas, deshidratación y heridas - (coloide): protector tópico</p>
<p>12. DERIVADOS DE LA POLIVINILPIRROLIDONA</p> <p>- Yodo-povidona</p>	<p>- (tintura): desinfectante y germicida en el tratamiento de heridas contaminadas, en la preparación pre-operatoria de la piel y en las infecciones de la boca - (ungüento): en las infecciones vaginales (candidiasis) y en la tiña eczematosa</p>
<p>- Tolpovidona ¹³¹I</p>	<p>- en el diagnóstico diferencial del origen de hipoalbuminemia</p>
<p>13. RESINAS FENOLICAS (FENOL-FORMALDEHIDO)</p> <p>- Tiloxapol</p>	<p>- expectorante y mucolítico, hidratando y licuando las secreciones broncopulmonares fuertes</p>
<p>- Negatán</p>	<p>- hemostático en el tratamiento de quemaduras y heridas ulcerosas superficiales (cutáneas) y para controlar el dolor y sangrado en úlceras bucales que se presentan durante la leucemia aguda</p>

	<ul style="list-style-type: none">- desinfectante (germicida) en el tratamiento de infecciones por protozoarios del tracto genito-urinario y vaginal
<ul style="list-style-type: none">- Polidicresolato	<ul style="list-style-type: none">- antiséptico bactericida y bacteriostático
<ul style="list-style-type: none">- Polianetolsulfonato de sodio	<ul style="list-style-type: none">- anticoagulante sanguíneo in vitro
<ul style="list-style-type: none">- Resinas de intercambio catiónico1) Resina Carbacrilica	<ul style="list-style-type: none">- (con cafeína y benzoato de sodio o clorhidrato de ametazol): en la detección in vivo del ácido clorhídrico libre del jugo gástrico
<ul style="list-style-type: none">2) Resina sódica poliacarboxilica	<ul style="list-style-type: none">- en la restricción dietética de sal por remoción del sodio contenido en el tracto intestinal
<p>14. AMINO RESINAS (UREA-FORMALDEHIDO Y MELAMINA-FORMALDEHIDO)</p> <ul style="list-style-type: none">- Resinas de urea-formaldehído (Polopax)1) Polioximetilenurea	<ul style="list-style-type: none">- desinfectante antibacteriano y antifúngico en el tratamiento de infecciones bucales y cutáneas, particularmente las causadas por organismos gram-negativos
<ul style="list-style-type: none">- Resinas de intercambio aniónico1) Clorhidrato de Colestipol	<ul style="list-style-type: none">- en el tratamiento de la hipercolesterolemia (anticolesterémico)

<p>2) DEAE-Sephadex</p>	<ul style="list-style-type: none"> - anticolesterémico - facilita la excreción fecal de los ácidos biliares
<p>3) Polihexanida</p>	<ul style="list-style-type: none"> - antibacteriano en soluciones para lentes de contacto
<p>15. SILICONAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - laxantes, como sustitutos de los aceites minerales - protectoras y lubricantes de la piel con poder cubriente, oclusivas y emolientes en preparados dermatológicos (ungüentos, pomadas, pastas, lociones, linimentos y cremas)
<p>16. SIMETICONA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - antiflatulento en el tratamiento de la distensión abdominal y la dispepsia (meteorismo) y para eliminar el gas, aire o espuma del tracto gastrointestinal antes de tomar una radiografía - en la terapia preventiva del úlcus decúbito - protector tópico contra eczemas cutáneos - antiespumante bronquial
<p>17. POLIFOSFATOS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fosfato de polifloritina 	<ul style="list-style-type: none"> - reduce la permeabilidad de las membranas, disminuyendo los exudados serosos
<ul style="list-style-type: none"> - Fosfato de polifloroglucinol 	<ul style="list-style-type: none"> - en el tratamiento del eczema cutáneo
<ul style="list-style-type: none"> - Polimetafosfato de sodio 	<ul style="list-style-type: none"> - profiláctico contra el pie de atleta debido a hiperhidrosis y bronquidrosis

<p>18. OTROS POLIMEROS SINTETICOS</p> <p>- Act-al</p>	<p>- antiácido en la dispepsia, hiperacidez y dolor debidos a úlcera péptica</p>
<p>- Poli T - Poli C</p>	<p>- (vía nasal): antiviral, induciendo la producción de interferón en las enfermedades respiratorias</p> <p>- como control antitumoral en enfermedades neoplásicas en el hombre</p>
<p>- Polisulfato sódico de Pentosán</p>	<p>- anticoagulante (fibrinolítico) en la prevención y tratamiento de -- desórdenes trombo-embólicos</p>

POLIMERSOS SINTETICOS
UTILIZADOS
COMO EXCIPIENTES
EN LA
INDUSTRIA FARMACEUTICA

POLIMERO	APLICACIONES
<p>1. ALCOHOL POLIVINILICO</p>	<ul style="list-style-type: none"> - espesante y estabilizante en sus--pensiones y emulsiones farmacéuti--cas - para la liberación gradual de anti--bióticos en el flujo sanguíneo
<p>2. COPOLIMEROS DEL ACIDO POLIACRILICO</p> <p>- Carbopol 934</p>	<ul style="list-style-type: none"> - espesante, suspensor, dispersante y emulsificante en preparados medi--cinales para uso interno y en sus--pensiones y emulsiones para uso ex--terno - lubricante en ungüentos acuosos y en bases para geles - aglutinante en comprimidos de ac--ción prolongada
<p>3. POLIACRILAMIDA</p>	<ul style="list-style-type: none"> - filmógeno en la impresión de cápsu--las de gelatina blanda
<p>4. COPOLIMEROS DE LOS POLI--METACRILATOS</p> <p>- Eudragit E, L y S</p>	<ul style="list-style-type: none"> - recubrimiento de comprimidos (ta--bletas), grageas, cápsulas, pel---lets, granulados y polvos medicina--les para administración oral - (dispersiones acuosas): adhesivos para reforzar los vendajes o fijar los sobre la piel - película protectora sobre las heri--das (en pomadas y nebulizaciones), combinándose con medicamentos que deben cederse lentamente sobre la piel - en preparados retard (suspensiones, comprimidos), adsorbiendo la sus--tancia activa y liberándola progre--sivamente

<p>5. COPOLIMÉROS DE LOS ETE<u>RES</u> POLIVINILICOS</p> <p>- Gantrez AN</p>	<p>- gelificante y suspensor en soluciones acuosas e hidroalcohólicas para uso externo</p> <p>- filmógeno para recubrir comprimidos</p>
<p>6. DERIVADOS DEL POLIESTIRENO: RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO</p>	<p>- desintegrantes para comprimidos</p> <p>- para prolongar el efecto de algunos fármacos</p>
<p>- Resinas de intercambio catiónico</p> <p>1) Poliestirensulfonato de sodio</p>	<p>- floculante en preparados farmacéuticos</p>
<p>7. POLIETILENGLICOLAS</p>	<p>- aglutinantes, lubricantes, desintegrantes y como recubrimiento para comprimidos</p> <p>- bases de lubricantes quirúrgicos</p> <p>- gelificantes en jaleas y geles para medicamentos nasales y anticonceptivos</p> <p>- espesantes, estabilizantes y filmógenos para emulsiones y pastas farmacéuticas utilizadas en heridas abiertas</p> <p>- lubricantes solubles en agua para moldes de caucho</p> <p>- (líquidos): vehículos para gotas oftálmicas y soluciones parenterales</p> <p>- (pastosos): bases hidrosolubles en pomadas, ungüentos y cremas farmacéuticas utilizadas para combatir infecciones micóticas como el "pie de atleta" (dermatofitosis), úlceras infectadas e inflamación cutánea superficial producida por estreptococos y estafilococos</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - (sólidos): bases hidrosolubles para supositorios y cules - (mezcla de líquidos y pastosos): bases para preparados orales multi vitamínicos - (mezcla de líquidos y sólidos): viscosantes para gotas oftálmicas (colirios)
<p>8. DERIVADOS DE LOS POLIETILENGLICOLIOS</p> <p>- Derivados del sorbitán</p> <p>1) Tween 20</p>	<p>- emulsificante y estabilizante en preparados farmacéuticos</p>
<p>2) Tween 60 y Tween 61</p>	<p>- tensocativos en bases para supositorios</p>
<p>3) Tween 80</p>	<ul style="list-style-type: none"> - tensoactivo, emulsificante, dispersante y solubilizante en preparados medicinales para uso interno (aceite de hígado de bacalao, aceites vegetales y aceites minerales) - tensoactivo en bases para supositorios y ungüentos solubles en agua - humectante en suspensiones orales y parenterales - solubilizante de vitaminas en aceite (vitaminas A y D) en preparados multivitamínicos y de fenobarbital
<p>- Esteres de macrogol</p> <p>1) Myrj 52</p>	<p>- tensoactivo, emulsificante y dispersante no iónico en preparados farmacéuticos</p>
<p>- Eteres de macrogol</p> <p>1) Cetomacrogol 1000</p>	<p>- emulsificante en preparados farmacéuticos O/W (aceite en agua)</p>

<p>2) Lauromacrogoles</p>	<p>- tensoactivos en preparados farmacéuticos</p>
<p>a) Brij 35</p>	<p>- tensoactivo en preparados farmacéuticos</p>
<p>3) Octoxinoles a) Octoxinol 9</p>	<p>- tensoactivo, emulsificante, dispersante y humectante en preparados farmacéuticos</p>
<p>4) Nonoxinoles a) Nonoxinol 10</p>	<p>- tensoactivo en preparados farmacéuticos</p>
<p>9. DERIVADOS DE LOS POLI- LIPROPILENGLICOLES - Poloxámeros</p>	<p>- emulsificantes en preparados oleosos intravenosos - solubilizantes para mantener la claridad en jarabes y elixires - humectantes para preparados con antibióticos</p>
<p>1) Poloxámero 188, Poloxámero 331 y Poloxaleno</p>	<p>- tensoactivos en el tratamiento de la constipación</p>
<p>10. POLIVINILPIRROLIDONA</p>	<p>- suspensor y detoxificante en preparados inyectables de antibióticos, hormonas, analgésicos y alcaloides - vehículo para retardar la absorción, prolongar la acción o acelerar la excreción de fármacos (penicilina, insulina, cortisona, procaína, bilirrubina, yodo, colorantes orgánicos, toxinas) - aglutinante, granulante y relleno para comprimidos y tabletas efervescentes</p>

	<ul style="list-style-type: none">- filmógeno, para mejorar las propiedades de liberación de fármacos y anestésicos en preparados tópicos- estabilizante y dispersante en preparados líquidos de vitaminas, minerales, enzimas y salicilatos- lubricante para hacer más cómodo el uso de lentes de contacto- emulsificante y suspensor en jarabes para gragear comprimidos- dispersante de pigmentos para tabletas coloreadas
11. RESINAS FENOLICAS	
- Tiloxapol	<ul style="list-style-type: none">- tensoactivo que aumenta la eficacia y absorción de muchos fármacos
12. SILICONAS	
	<ul style="list-style-type: none">- medio ambiente estéril en casos severos de quemaduras- recubrimiento repelente al agua para botellas y frascos viales- lubricante en preparados farmacéuticos
- Siliconas líquidas	<ul style="list-style-type: none">- antiespumantes bronquiales- lubricantes para jeringas hipodérmicas y para ojos artificiales (reemplazando al fluido vítreo del ojo)- desmoldeantes en la fabricación de supositorios y óvulos
- Resinas de silicona	<ul style="list-style-type: none">- antiespumantes y lubricantes en preparados farmacéuticos encapsulados
13. SIMETICONA	<ul style="list-style-type: none">- base para ungüentos y otros preparados tópicos- para proteger la piel contra las lesiones debidas a incontinencia o colostomía

POLIMEROS SINTETICOS
UTILIZADOS
EN MEDICINA Y ODONTOLOGIA

POLIMEROS	APLICACIONES
1. COPOLIMEROS DEL ACETATO DE POLIVINILO - Darván	- en suturas aórticas
2. ALCOHOL POLIVINILICO	- piel sintética en terapia de quemaduras y para aumentar el busto en cirugía cosmética (esponja) - material de impresión dental y en la fabricación de frenos dentales
3. CLORURO DE POLIVINILO	- en la fabricación de tablillas y de tubos para implante (catéteres) por períodos cortos - material de relleno dental y en la fabricación de moldes dentales
4. COPOLIMEROS DEL CLORURO DE POLIVINILO - cloruro de vinilo/ acetato de vinilo	- material para base dental y en tiras elásticas para alinear dentaduras
5. POLIACRILAMIDA	- material de relleno dental
6. POLIACRILATOS	- en la fabricación de prótesis y lentes de contacto
- Polihidroxietil-acrilatos	- (hidrogeles flexibles): en la fabricación de lentes de contacto

<p>7. POLIMETACRILATOS</p> <ul style="list-style-type: none">- Polimetacrilato de metilo	<ul style="list-style-type: none">- sustituto de cristalin^os defectuosos (opacos) del ojo humano, en la fabricaci^on del canal lagrimal para corregir el bloqueo cr^onico y - en la fabricaci^on de lentes de con<u>t</u>acto ordinarios- en implantes abdominales subcut^oneos y como sustituto de huesos -- grandes del cuerpo humano- (fibra): en la reconstrucci^on de uniones artr^oiticas o fracturadas - (cadera, rodilla, hombro, codo y - mu^oñeca)- en la fabricaci^on de dentaduras y tiras el^osticas para alinear denta<u>d</u>uras, material para base dental y como relleno dental
<ul style="list-style-type: none">- Polihidroxiethylmetacrilatos	<ul style="list-style-type: none">- (esponjas o geles hidrof^olicos): en cirugia reconstructiva, oftalm^ologia y ortopedia
<p>8. COPOLIMEROS DE LOS POLIMETACRILATOS</p> <ul style="list-style-type: none">- Terpol^omero de <u>e</u>ster acrilico	<ul style="list-style-type: none">- para la rehabilitaci^on de la mano y secciones externas de la cara y en la fabricaci^on de lentes de con<u>t</u>acto- en la fabricaci^on de dentaduras y como material para base dental
<p>9. POLIACRILONITRILLO</p>	<ul style="list-style-type: none">- en injertos vasculares
<p>10. COPOLIMEROS DEL POLIACRILONITRILLO</p> <ul style="list-style-type: none">- acrilonitrilo/cloro de vinilideno/m^etacrilato de metilo	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricaci^on de dentaduras

<p>- acrilonitrilo/estireno</p>	<p>- en la fabricación de dentaduras y como material para base dental</p>
<p>11. CAUCHOS SINTETICOS - Caucho de neopreno</p>	<p>- en cementos, adhesivos y materiales dentales elásticos</p>
<p>12. COPOLIMEROS DE LOS CAUCHOS SINTETICOS - Caucho de polisulfuro</p>	<p>- materiales de impresión dental - en la fabricación de coronas y puentes dentales</p>
<p>13. OXIDO DE POLIFENILENO</p>	<p>- en la fabricación de instrumentos y retractores quirúrgicos</p>
<p>14. POLIESTIRENO</p>	<p>- (película, tejido o esponja): en implantes - material para base dental, como relleno dental y en conos para endodoncia</p>
<p>15. POLIETILENO</p>	<p>- en la fabricación de dispositivos intrauterinos anticonceptivos y prótesis - en la reconstrucción facial y cirugía oral - (microporoso): en la fabricación de tablillas - (fibra): como implante y sutura y en la reconstrucción de uniones artríticas o fracturadas (cadera, rodilla, hombro, codo y muñeca) - en conos para endodoncia</p>

16. POLIPROPILENO	<ul style="list-style-type: none">- (fibra): como implante y sutura- (tejido): en el reforzamiento de tejidos (por ej. en casos de hernia)- en conos para endodoncia
17. POLITETRAFLUOROETILENO	<ul style="list-style-type: none">- en implantes, injertos vasculares y en el reemplazo de los huesecillos del oído- (solo o recubriendo uniones metálicas): en uniones de la cadera- (tejido): en válvulas cardíacas de globo- (fieltro): anillo exterior de la bisagra de la válvula mitral
18. COPOLIMÉROS DEL POLITETRAFLUOROETILENO -tetrafluoroetileno/ hexafluoropropileno	<ul style="list-style-type: none">- en implantes
19. POLIVINILPIRROLIDONA	<ul style="list-style-type: none">- material de impresión dental
20. POLISULFONAS	<ul style="list-style-type: none">- (fibra): en la fabricación de la varilla Harrington para corregir la curvatura de la columna vertebral
21. POLIAMIDAS	<ul style="list-style-type: none">- (fibra): en suturas quirúrgicas no absorbibles- (película): soporte de la fibrina en prótesis cardíacas- (membrana semipermeable): en microcápsulas acuosas para diálisis del riñón- materiales de relleno dental

<p>- Nylon 6,6</p>	<p>- (fibra): en suturas quirúrgicas - no absorbibles</p>
<p>22. POLICARBONATOS</p>	<p>- en la fabricación de equipo quirúrgico y como componentes de válvulas cardíacas - materiales para base dental y como relleno dental</p>
<p>23. POLIESTERES</p>	<p>- (fibra, con colágeno): en injertos vasculares (aórticos), válvulas cardíacas, acortamientos arteriales y suturas</p>
<p>- Tereftalatos de polietilenglicol 1) Terileno</p>	<p>- (fibra): en injertos arteriales y vasculares DeBakey</p>
<p>2) Dacrón</p>	<p>- (fibra): en injertos arteriales - (tejido): en prótesis mamarias</p>
<p>24. POLIURETANOS</p>	<p>- materiales de implantación que forman un tejido fibroso de unión con tejidos blandos y como "pegamento de huesos" - (solos o con siliconas): en la fabricación de catéteres, tubos y equipos de servicio cardiovascular para casos críticos de coagulación sanguínea - en la fabricación de corazones artificiales y prótesis pectorales</p>
<p>25. RESINAS EPOXI</p>	<p>- en implantes - materiales para base dental y como relleno dental</p>

<p>26. SILICONAS</p>	<ul style="list-style-type: none">- (gel): en prótesis mamarias- materiales de impresión dental
<ul style="list-style-type: none">- Siliconas líquidas	<ul style="list-style-type: none">- en cirugía plástica correctiva (deformaciones del mentón)
<ul style="list-style-type: none">- Elastómeros de sílica	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de dispositivos e injertos de reemplazo en cirugía prostética y ortopédica, biomateriales de implantación que forman un tejido fibroso de unión con tejidos blandos, prótesis para reconstrucciones quirúrgicas plásticas (prótesis mamarias) y en la reparación de tendones- en la fabricación de la válvula - Holter para el drenaje de fluido cerebral en casos de hidrocefalia en niños, válvulas cardíacas - Starr-Edwards de globo para controlar el flujo sanguíneo, tubos (injertos vasculares) para reemplazar secciones de arterias y vasos principales para el transporte sanguíneo- en la fabricación y encapsulación de marcapasos para hacerlos más impermeables a los fluidos corporales- (masa deformable): en la terapia de rehabilitación del movimiento de manos y brazos- en la fabricación de moldes para craneoplastia- (reforzados con malla de fibra poliéster): en la fabricación de corazones y riñones artificiales- materiales de impresión dental, para base dental y en la fabricación de tiras elásticas para alinear dentaduras

POLIMEROS SINTETICOS
UTILIZADOS
COMO EXCIPIENTES
EN LA
INDUSTRIA COSMETICA

POLIMERO	APLICACIONES
1. ALCOHOL POLIVINILICO	<ul style="list-style-type: none">- espesante y estabilizante en suspensiones y emulsiones (cremas) -- cosméticas- en la preparación de jaleas para aplicar en la piel
2. ACIDO POLIACRILICO	<ul style="list-style-type: none">- espesante, dispersante, floculante y suspensor en emulsiones cosméticas (cremas, lociones y preparados capilares) y en bases para maquillaje, coloretes (rubores), delineadores, máscaras para pestañas y sombras nacaradas resistentes al agua para párpados
3. COPOLIMEROS DEL ACIDO POLIACRILICO - Carbopol 934	<ul style="list-style-type: none">- emulsificante y suspensor en preparados cosméticos aceite/agua y en lociones acuosas para masajes
4. POLIACRILAMIDA	<ul style="list-style-type: none">- espesante y estabilizante en cremas de afeitar- floculante y suspensor en aerosoles capilares
5. POLIACRILATOS	<ul style="list-style-type: none">- espesantes en pastas dentífricas y cremas de afeitar
- Carhoset 514	<ul style="list-style-type: none">- dispersante de pigmentos minerales en la preparación de maquillajes para los ojos, el cuerpo y las --- piernas- emulsificante, dispersante y suspensor en lacas capilares en aerosol y barnices de uñas con base -- acuosa

<p>6. COPOLIMEROS DE LOS ETERES POLIVINILICOS</p> <p>- Ferropolimaler</p>	<p>- filmógeno en las lacas capilares, proporcionando al cabello brillo y humedad</p>
<p>7. POLIETILENGLICOLES</p>	<p>- estabilizantes, emulsificantes, espesantes y filmógenos en preparados dermatológicos cosméticos (removedores para el barniz de uñas, cremas para pulir las uñas, lociones y cremas emolientes y humectantes para las manos, lápices labiales, desodorantes en barra, polvos faciales compactos, revitalizadores y acondicionadores para el cabello)</p>
<p>8. DERIVADOS DE LOS POLIETILENGLICOLES</p> <p>- Derivados del sorbitán</p> <p>1) Tween 20</p>	<p>- tensoactivo, emulsificante y estabilizante en champúes y cremas cosméticas</p>
<p>2) Tween 80</p>	<p>- tensoactivo en cremas cosméticas - solubilizante para aceites esenciales utilizados en perfumería</p>
<p>- Eteres de macrogol</p> <p>1) Cetomacrogol 1000</p>	<p>- emulsificante en preparados aceite en agua (por ej. para dispersar aceites volátiles en agua) y formar soluciones transparentes</p>

<p>2) Lauramacrogoles</p> <p>a) Brij 35</p>	<p>- (con calamina y azufre): tensoactivo en lociones para la piel y desecante tópico en el acné</p>
<p>9. DERIVADOS DE LOS POLIPROPILENGLICOLES</p>	<p>- tensoactivos y antiespumantes en preparados cosméticos</p>
<p>10. POLIVINILPIRROLIDONA</p>	<p>- espesante, estabilizante y dispersante en preparados cosméticos --- (champúes, tintes y lacas capilares, cremas de afeitar, pastas dentífricas, cremas emolientes e hidratantes, lápices labiales)</p> <p>- filmógeno en aerosoles capilares</p> <p>- para fijar el color en lacas y tintes capilares</p>
<p>11. COPOLIMEROS DE LA POLIVINILPIRROLIDONA</p> <p>- vinilpirrolidona/acetato de vinilo</p>	<p>- espesante, dispersante y filmógeno en lacas y tintes capilares, lápices labiales y pastas dentífricas</p> <p>- para estabilizar la espuma y reducir la irritación de las cremas de afeitar</p> <p>- estabilizante y dispersante en cremas emolientes para la piel</p>
<p>- vinilpirrolidona/metilvinil éter</p>	<p>- para fijar el color en lacas y tintes capilares</p> <p>- para estabilizar la espuma y reducir la irritación de las cremas de afeitar</p> <p>- en pastas dentífricas, para evitar la deposición de suciedad en los dientes</p> <p>- para detoxificar ciertos pigmentos en los lápices labiales</p>

	<ul style="list-style-type: none">- espesante y estabilizante en cremas emolientes e hidratantes para las manos
12. SILICONAS	<ul style="list-style-type: none">- estabilizantes y dispersantes en aerosoles capilares, champúes, antisudorales, cremas de afeitar, barnices de uñas, aceites para baño y preparados refrescantes para la piel- estabilizantes en champúes, dando al cabello más brillo, manteniéndolo en su lugar y permitiendo que los ondulados duren más tiempo- filmógenas en pomadas y lápices labiales, haciendo más perdurable la coloración- en las lociones antisolares, proporcionando una acción más durable frente a las radiaciones
13. METILFENILPOLISILOXANO	<ul style="list-style-type: none">- filmógeno en aerosoles capilares, facilitando que se desenrede el <u>ca</u>bello
14. OTROS POLIMEROS SINTETICOS - Gafquat	<ul style="list-style-type: none">- filmógeno en aerosoles capilares, facilitando que se desenrede el <u>ca</u>bello, proporcionándole humedad y manteniendo su brillo y suavidad- revitalizador en champúes para el cabello maltratado, decolorado o teñido- para estabilizar la espuma y reducir la irritación de las cremas de afeitar en aerosol- filmógeno, estabilizante y espesante en desodorantes, antitranspirantes y cremas hidratantes para las <u>ma</u>nos

POLIMEROS SINTETICOS
UTILIZADOS
COMO ADITIVOS
EN LA
INDUSTRIA ALIMENTARIA

POLIMERO	APLICACIONES
1. ACETATO DE POLIVINILO	- base para gomas de mascar
2. COPOLIMEROS DE LOS POLIACRILATOS - acrilato/acrilamida	- floculante y clarificante del jugo de remolacha y del zumo de la caña de azúcar
3. DERIVADOS DEL POLIESTIRENO: RESINAS DE INTERCAMBIO IONICO	- en la eliminación de cationes de las soluciones de azúcar, sorbitol, glucosa, ác. láctico, gelatina, jugos de frutas y vinos - en la separación de los ácidos cítrico y ascórbico de los jugos cítricos - en la obtención de ác. tartárico - de residuos de vino - en la purificación de alimentos y del agua potable para la preparación de bebidas alcohólicas destiladas
4. POLI(4-METILPENTENO-1) TPX	- recubrimiento antiadherente en charolas para repostería
5. POLIETILENGLICOLAS	- estabilizantes de la espuma en bebidas fermentadas de malta (cerveza) - aglutinantes, plastificantes y lubricantes en la dispersión de vitaminas y minerales en comprimidos alimentarios - como relleno y para mejorar el sabor en productos edulcorantes - cubierta protectora sobre frutas y vegetales crudos

<p>6. DERIVADOS DE LOS POLIETILENGLICOLAS</p> <p>- Derivados del sorbitán</p> <p>1) Tween 20</p>	<ul style="list-style-type: none">- acondicionador en productos de panadería que contienen levadura- emulsificante en postres, helados, cubiertas de azúcar y rellenos para pasteles, cubiertas batidas de aceite vegetal y en emulsiones comestibles de grasa vegetal-agua como sustituto de crema para el café
<p>2) Tween 60</p>	<ul style="list-style-type: none">- acondicionador en productos de panadería que contienen levadura- emulsificante en cubiertas de azúcar y rellenos para pasteles, cubiertas de azúcar para confituras y productos de cacao, cubiertas batidas de aceite vegetal, en emulsiones comestibles de grasa vegetal-agua como sustituto de crema para el café, en jarabes con sabor a chocolate y en mantecas, aceites comestibles y aderezos para ensaladas- espumante en bebidas alcohólicas- dispersante del sabor en gelatinas- cubierta protectora sobre frutas y vegetales crudos
<p>3) Tween 65</p>	<ul style="list-style-type: none">- emulsificante en cubiertas de azúcar y rellenos para pasteles, en emulsiones comestibles de grasa vegetal-agua como sustituto de crema para el café y en helados, natillas, flanes, leches malteadas y congeladas de frutas
<p>4) Tween 80</p>	<ul style="list-style-type: none">- emulsificante en cubiertas de azúcar y rellenos para pasteles, en cubiertas batidas de aceite vegetal y en helados, natillas, flanes, leches malteadas y congeladas de frutas

	<ul style="list-style-type: none">- antiespumante en la preparación -- del requesón y en productos con le vadura- solubilizante y dispersante en en- curtidos y para el aceite de enel- do en ejotes condimentados enlata- dos- tensoactivo para la formación de - cristales grandes de cloruro de so dio (sal de cocina)- desespumante en el agua salada hir viente para quemar y despellejar - la piel de las aves- dispersante del sabor en gelatinas
<p>- Esteres de macrogol</p> <p>1) Myrj 52</p>	<ul style="list-style-type: none">- tensoactivo y emulsificante en he- lados y productos de panadería- dispersante del sabor en productos alimentarios
<p>7. DERIVADOS DE LOS POLI- PROPILENGLICOLES</p>	<ul style="list-style-type: none">- solubilizantes y estabilizantes -- del sabor en productos alimenta--- rios- acondicionadores en productos de - panadería que contienen levadura
<p>- Poloxámeros</p>	<ul style="list-style-type: none">- solubilizantes y estabilizantes -- del sabor en productos alimenta--- rios- tensoactivos y desespumantes en el agua salada hirviente para quemar y despellejar la piel de las aves- acondicionador en productos hornea dos que contienen levadura
<p>8. POLITETRAFLUOROETILENO</p>	<ul style="list-style-type: none">- recubrimiento antiadherente en ca- cerolas y sartenes para freír y -- en charolas de panadería
<p>9. POLIVINILPIRROLIDONA</p>	<ul style="list-style-type: none">- clarificante del vinagre y de bebi das alcohólicas (vino y cerveza)

10. RESINAS DE CUMARONA-INDENO	- cubierta protectora sobre toronjas, limones, limas, naranjas y mandarinas
11. RESINAS FENOLICAS	- recubrimiento de artículos moldeados en contacto con alimentos no ácidos (pH arriba de 5)
- Polianetolsulfonato de sodio	- estabilizante en productos alimentarios coloidales (leche y gelatina)
12. POLIURETANOS	- recubrimiento de artículos en contacto con productos alimentarios
13. RESINAS EPOXI	- recubrimiento interior en latas para contener alimentos y en empaques en contacto con productos alimentarios
14. SILICONAS	- agentes de liberación de los moldes para productos alimentarios -- (panes)
- Grasas de silicona	- lubricantes para recubrir láminas para hornear pan
- Resinas de silicona	- recubrimientos antiadherentes para facilitar la liberación del pan -- horneado de los moldes
15. POLIFOSFATOS	
- Polimetafosfato de sodio	- estabilizante en productos alimentarios

POLIMEROS SINTETICOS
UTILIZADOS
EN ENVASES, EMPAQUES Y
DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACION
EN LAS INDUSTRIAS FARMACEUTICA,
COSMETICA Y ALIMENTARIA

POLIMERO	APLICACIONES
1. ALCOHOL POLIVINILICO	- (pelfcula): envoltura para alimentos (carne y bocadillos)
2. CLORURC DE POLIVINILO	<ul style="list-style-type: none"> - en la fabricación de contenedores para soluciones inyectables, tubos para la administración de sangre y flufdos nutritivos y para la recolección de sangre y exudados corporales - en la fabricación de platos, bolsas, recipientes, charolas para comestibles, insertos para cajas de chocolates, galletas y otras confituras, botellas para bebidas alcohólicas (vino y cerveza), aceites comestibles de cocina, café y bebidas chocolatadas y charolas rígidas para carne y aves - (pelfcula): envoltura para alimentos (carne, frutas, alimentos grasos, dulces cubiertos, quesos, vegetales y aves)
3. COPOLIMEROS DEL CLORURO DE POLIVINILO	
- cloruro de vinilo/ acetato de vinilo	- en la fabricación de charolas para refrigerador
- cloruro de vinilo/ cloruro de vinilideno	- (pelfcula): envoltura para alimentos que requieren la ausencia de oxígeno para su conservación (por ej., queso) y como empaque al vacío para carne
- cloruro de vinilo/ propileno	- en la fabricación de botellas para alimentos

<p>4. CLORURO DE POLIVINI- LIDENO</p>	<ul style="list-style-type: none">- (película alveolar o "blister"): empaque de comprimidos, grageas y cápsulas- (película): envoltura para alimentos (carne, aves y quesos)
<p>5. COPOLIMEROS DEL ACIDO POLIACRILICO</p> <ul style="list-style-type: none">- Polímero XT	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de contenedores para aceite mineral medicinal- en la fabricación de contenedores para crema de cacahuete
<p>6. POLIMETACRILATOS</p> <ul style="list-style-type: none">- Polimetacrilato de metilo	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de contenedores para productos farmacéuticos
<p>7. COPOLIMEROS DE LCS POLIMETACRILATOS</p> <ul style="list-style-type: none">- Terpolímero de éster acrílico	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de dispensadores (distribuidores) de medicinas
<p>8. COPOLIMEROS DEL POLI- ACRILONITRILO</p> <ul style="list-style-type: none">- acrilonitrilo/acrilato de metilo con butadieno/acrilonitrilo	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de botellas para bebidas gaseosas carbonatadas
<ul style="list-style-type: none">- acrilonitrilo/butadieno/cloruro de vinilo/acetato de vinilo	<ul style="list-style-type: none">- para empacar alimentos (margarina, carne y manteca de cerdo)
<ul style="list-style-type: none">- acrilonitrilo/butadieno/estireno	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de contenedores rígidos y semirrígidos (botellas,

	<p>recipientes para margarina y charolas para pan y pasteles) y charolas para refrigerador</p> <ul style="list-style-type: none">- para empacar alimentos (excepto - aquéllos que contengan alcohol)
<ul style="list-style-type: none">- acrilonitrilo/butadieno/estireno/metacrilato de metilo	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de contenedores para alimentos (excepto botellas para bebidas gaseosas carbonatadas)
<ul style="list-style-type: none">- acrilonitrilo/estireno	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de contenedores y botellas para productos cosméticos (aerosoles)- en la fabricación de contenedores rígidos y semirrígidos para alimentos (jarras para medir, exprimidores de naranjas y limones, mezcladores para jugos, copas para cocteles, envases para helado, tazas, vasos y botellas)
<p>9. COPOLIMEROS DE LOS CAUCHOS SINTETICOS</p> <ul style="list-style-type: none">- Caucho nitrilo	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de tapones para contenedores de productos farmacéuticos
<ul style="list-style-type: none">- Caucho butilo	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de tapones en forma de disco para contenedores de productos farmacéuticos
<p>10. OXIDO DE POLIFENILENO</p>	<ul style="list-style-type: none">- (pelfcula): empaque de alimentos- en la fabricación de mezcladores domésticos de alimentos

11. POLIACETALES	- en la fabricación de ganchos para colgar la carne de res
12. POLIESTIRENO	- en la fabricación de contenedores para productos farmacéuticos, jeringas y tubos rígidos - (blister): empaque de comprimidos, grageas y cápsulas - en la fabricación de contenedores, recipientes y botellas para alimentos (yogurt, crema, helado, requesón, miel, jarabes, conservas y mermeladas), vasos para distribuidores automáticos de bebidas, charolas rígidas para carne, aves, pescados, frutas y vegetales, cajas para transportar frutas, vegetales y pescado y en gabinetes y anaqueles para refrigerador - (película): envoltura para alimentos (carne, frutas y vegetales)
13. POLIETILENGLICOLES	- empaque soluble en agua para productos farmacéuticos tóxicos - empaque de alimentos
14. POLIETILENO	- en la fabricación de frascos, tubos, jeringas, bolsas para la recolección de fluidos corporales y sangre - (blister): empaque de comprimidos, grageas y cápsulas - (película o lámina, con celofán): empaque de fármacos con esencias (cremas, líquidos y polvos) para dosis únicas o múltiples - en la fabricación de utensilios de cocina (ollas, recipientes, jarras y tazones), charolas rígidas para empacar aves y bolsas para empacar sal de mesa y aderezos para ensaladas

	<ul style="list-style-type: none">- para empaçar productos de confite- ría (dulces, confituras, productos de nuez), bocadillos (papas fritas) y productos horneados (panes y pas- teles)- (película): envoltura para alimen- tos (carne, vegetales, aves y jamo- nes congelados, frutas y pescados)
<p>15. DERIVADOS DEL POLI- ETILENO</p> <p>- Surlyn A</p>	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de contenedores para aceite de oliva- empaque "piel" para alimentos
<p>16. COPOLIMEROS DEL POLI- ETILENO</p> <p>- etileno/acetato de vinilo</p>	<ul style="list-style-type: none">- (película): envoltura extensible - para aves congeladas
<p>17. POLIPROPILENO</p>	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de frascos y je- ringas para productos farmacéuti- cos- (blister): empaque de comprimidos, grageas y cápsulas- en la fabricación de contenedores para alimentos (jarras y copas) y contenedores con tapa de rosca o - cierre a presión para alimentos y bebidas- en la fabricación de sacos tejidos (costales) para empaçar granos, -- azúcar y vegetales- para empaçar productos de confite- ría (dulces, confituras y produc- tos de nuez) y productos horneados (panes y pasteles)- (película): envoltura para alimen- tos (bizcochos y bocadillos)

	<ul style="list-style-type: none">- (película rígida, con polietileno-PVDC-celofán): envoltura para quesos- (lámina, con PVDC-polietileno): para empacar quesos- (lámina, con polietileno-papel): para envasar leche
18. POLITETRAFLUOROETILENO	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de contenedores para productos farmacéuticos
19. POLITRIFLUOROCLORETO	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de contenedores para productos farmacéuticos
20. POLISULFONAS	<ul style="list-style-type: none">- sustituto del acero inoxidable en la fabricación de utensilios de cocina y máquinas para ordeñar
21. RESINAS FENOLICAS	<ul style="list-style-type: none">- Baquelita
	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de tapas para envases de productos farmacéuticos- en la fabricación de tapas para contenedores de productos cosméticos- en la fabricación de tapas para envases de alimentos
- Tiloxapol	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de tapas para contenedores de alimentos (jarras y botellas)
22. AMINO RESINAS	
- Resinas de urea-formaldehído	<ul style="list-style-type: none">- en la fabricación de tapas para contenedores de productos cosméticos

	<ul style="list-style-type: none"> - en la fabricación de tapas para recipientes y mezcladores domésticos de alimentos
<ul style="list-style-type: none"> - Resinas de melamina-formaldehído 	<ul style="list-style-type: none"> - en la fabricación de platos, vajillas, utensilios de cocina y moldes de color pastel o claro
<ul style="list-style-type: none"> - Resinas de urea-melamina-formaldehído 	<ul style="list-style-type: none"> - en la fabricación de artículos de tocador - en la fabricación de platos
<p>23. POLIAMIDAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - en la fabricación de materiales biomédicos, jeringas y tubos - (película): empaque de materiales quirúrgicos (suturas y otros artículos delicados) - (película): empaque de aceites, sebos, grasas y alimentos que pueden hervirse dentro de la bolsa - (película): empaque al vacío de alimentos (rebanadas de queso, tocino y pan) - (con polietileno): empaque al vacío para carne - (película, con PVDC-polietileno): empaque al vacío para quesos y pescado ahumado
<ul style="list-style-type: none"> - Nylon 6,6 	<ul style="list-style-type: none"> - (película): para empacar alimentos
<ul style="list-style-type: none"> - Nylon 11 	<ul style="list-style-type: none"> - (película): en la fabricación de bolsas para alimentos horneados (panes y pasteles) - empaque de pescado
<p>24. POLICARBONATOS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - en la fabricación de utensilios de cocina (platos, tazas y salseras), biberones y equipo para procesar alimentos

	<ul style="list-style-type: none">- (película): empaque al vacío para alimentos (carne, café, jugos de frutas y té)
25. POLIESTERES	<ul style="list-style-type: none">- (con polietileno): empaque al vacío para carne- (con lámina-polietileno): empaque al vacío para café, encurtidos, - chucrut (col agria estilo alemán), carne y productos de confitería - (dulces, confituras, productos de nuez y de chocolate)- (con PVDC-polietileno): empaque - al vacío para quesos y pescado -- ahumado
<ul style="list-style-type: none">- Tereftalatos de polietilenglicol1) Terileno	<ul style="list-style-type: none">- (película): empaque para alimentos que pueden hervirse dentro de la - bolsa y para alimentos secos (ex-- cepto bebidas alcohólicas)
26. POLIURETANOS	<ul style="list-style-type: none">- (película): empaque al vacío para carne
27. SILICONAS	<ul style="list-style-type: none">- Elastómeros de sílica- en la fabricación de tapones permeables a la humedad para contenedores de productos farmacéuticos

5. CONTAMINACION Y TOXICIDAD. CONCEPTOS GENERALES.

La toxicología, cuyos orígenes se remontan a menos de un siglo, ha venido desarrollándose desde entonces, sobre todo a partir del final de la Segunda Guerra Mundial. Esta ciencia nació con los primeros ensayos del hombre al utilizar las sustancias descubiertas por él en la naturaleza y luego purificadas y aquellas sintetizadas para el tratamiento de ciertas afecciones, siendo el animal de laboratorio su instrumento de trabajo más útil e importante.

Sus métodos de ensayo hacen uso de la mayoría de las disciplinas científicas modernas como son la química, la bioquímica, la hematología, la anatomía patológica, la inmunología, etc., las cuales también han evolucionado considerablemente en estos últimos años. Asimismo, las pruebas de exploración renal y hepática, en otro tiempo rarísimas, ahora son utilizadas corrientemente por el toxicólogo quien se beneficia igualmente con los progresos de la histoquímica y estudia los tejidos celulares para buscar las modificaciones eventuales que el producto tóxico pueda producir en el interior de las células.

Hablando más específicamente, el concepto de toxicidad se refiere a la probabilidad de que una sustancia sea capaz de producir daño al organismo. Existen sustancias notablemente dañinas las cuales pueden destruir los tejidos al entrar en contacto con ellos, así como otras dotadas de una extraordinaria selectividad de acción de manera que aún en cantidades muy pequeñas pueden --

dar lugar a alteraciones importantes en el organismo e incluso a la muerte.

No obstante, muchas de las sustancias consideradas habitualmente poco tóxicas o aún inocuas pueden producir daño, a veces irreversible, si se ingieren en gran cantidad o si el paciente tiene, por cualquier causa, una predisposición especial a verse afectado por las mismas. Es por ello importante evaluar en cada caso los riesgos potenciales de una sustancia con respecto a su toxicidad para el organismo (161).

Absorción.

La absorción de una sustancia tóxica depende, en forma muy marcada, de la vía de entrada al organismo. Un tóxico puede ingresar a él por cualquier vía ya sea oral, cutánea, parenteral (intravenosa, intraarterial, intracerebral, o intrarraquídea) o incluso inhalatoria, y las condiciones de absorción son muy diferentes si su administración fue por vía oral o por alguna vía parenteral. Este último proceso se realiza con mayor facilidad pues al penetrar en esta forma la sustancia evadió todos los factores que pudieran limitar su absorción, siendo depositada directamente en el torrente sanguíneo o en la región en donde se manifestará su efecto tóxico. En cambio, al penetrar por vía subcutánea, intramuscular, intradérmica, inhalatoria, etc. la sustancia se deposita en el tejido antes de ser absorbida para luego llegar a la sangre y distribuirse por todo el sistema (225).

Si el tóxico entra al organismo por vía oral los obstáculos

para poder llegar a la circulación son todavía mayores. La absorción incluye su paso a través de diversas membranas, constituyendo cada una de ellas una barrera que debe vencer para ser absorbida del epitelio gastrointestinal, de la piel, de los tejidos, etc. Sin embargo, estas dificultades no indican que los efectos tóxicos producidos serán menos severos.

Distribución.

Sea cual sea la vía de entrada del tóxico al organismo y sin considerar aquellas sustancias que producen sólo daño local, el tóxico tiende a distribuirse en el organismo y se ve sometido a los procesos globales que gobiernan el destino de las sustancias extrañas al mismo. El vehículo clave para la distribución está constituido por la sangre y a este respecto es importante tener presente que muchas sustancias, sean tóxicas o no, se fijan en proporción variable en las proteínas plasmáticas. Esta fijación actúa en cierto modo de amortiguador pudiendo presentarse condiciones patológicas o procesos farmacológicos que la alteren, aumentando la peligrosidad de un tóxico determinado. Además, desde el punto de vista toxicológico, son también muy importantes los procesos de biotransformación y de excreción de los cuales depende en última instancia la eliminación del organismo de cualquier sustancia tóxica.

Biotransformación.

La existencia de procesos de biotransformación, localizados

fundamentalmente en el hígado, parece tener por objeto primordial la transformación del producto tóxico en otro de naturaleza más polar, es decir más hidrosoluble, a fin de poder ser eliminado -- por la orina o por la bilis sin que exista la posibilidad de ser recapturado por las células de los túbulos renales o de ser reabsorbido a nivel intestinal al haber perdido o visto muy disminuida su solubilidad en lípidos.

En esencia, son sistemas que dependen de la liposolubilidad y no necesariamente constituyen procesos de "desintoxicación". Existen casos en los cuales estos sistemas de biotransformación producen derivados altamente tóxicos a partir de sustancias relativamente inocuas, y aunque en la actualidad se dispone de medios farmacológicos que promueven la biotransformación hepática de sustancias extrañas, esta estimulación no es siempre conveniente y puede ser, en ocasiones, muy peligrosa.

Excreción.

La formación de derivados más hidrosolubles facilita la excreción de los mismos por vía renal, debiendo tomarse en cuenta -- dos factores de amplia repercusión en cuanto al aprovechamiento -- de las posibilidades que brinda el riñón como vía de eliminación de tóxicos. Por un lado, en los túbulos renales existen sistemas de transporte activo de ácidos y bases fuertes y aunque no disponemos de procesos capaces de acelerar este transporte, existen numerosos fármacos que pueden interferir con él y cuyo uso debe ser contraindicado cuando la excreción del tóxico dependa de estos me

canismos.

La posible recaptura del tóxico o de sus derivados tóxicos - por las células de los túbules renales, con reingreso en la sangre, puede a veces ser controlada modificando el pH de la orina - en un sentido o en otro según el carácter ácido o básico del tóxico, lo cual ayudaría a la eliminación de éste.

Las técnicas de análisis antes mencionadas así como el conocimiento de los procesos que experimenta un tóxico en el organismo proporcionan informes cada vez más precisos sobre el grado de toxicidad de las sustancias. Es aquí donde interviene el valioso criterio del toxicólogo quien debe estimar tanto las ventajas como los inconvenientes de una sustancia que resulte tóxica, debiendo también prever los efectos a corto y a largo plazo.

Al examinar brevemente los diferentes campos donde los ensayos toxicológicos son indispensables debemos notar que el punto común de las sustancias en estudio se refiere al contacto de éstas con el hombre, voluntaria o accidentalmente. Por orden de urgencia, que es al mismo tiempo el orden cronológico según el cual la toxicología ha sido aplicada en estos diversos campos, distinguimos:

1) Los medicamentos.

Estos productos son en general más tóxicos entre mayor actividad presentan, por lo menos para ciertas clases de fármacos. Los riesgos igualmente se incrementan a medida que aumenta la cantidad de sustancia cedida al organismo del paciente, quien se encuen

tra forzosamente en estado de menor resistencia. En este caso es preferible provocar ligeros trastornos orgánicos en el enfermo -- que dejar evolucionar su infección hasta resultados fatales.

2) Los alimentos.

La toxicología se aplica aquí a las sustancias que, como los pesticidas, contaminan los alimentos naturales durante su cultivo, así como también a los aditivos añadidos intencionalmente: colorantes, saborizantes, conservadores, etc. También debemos considerar los estudios efectuados sobre los materiales de empaque ya que ciertos agentes plastificantes pueden ser liberados durante el período de contacto del empaque con el alimento.

A este respecto es conveniente evaluar los riesgos de toxicidad debido al incremento gradual en la elaboración de nuevos productos alimentarios y sus envases.

3) Los productos de higiene y de belleza.

Estos productos, con frecuencia de aplicación prolongada o aún permanente, algunas veces pueden ser ingeridos como sucede -- con los lápices labiales y los dentífricos. En otros casos es posible que pasen la barrera cutánea como las cremas solares y diversos tipos de lociones; la importancia de la superficie tratada es aquí primordial. Finalmente, ellos también pueden ser inhalados: éste es el caso de los perfumes y los desodorantes y lacas -- para el cabello en aerosol.

4) Los productos industriales.

La toxicología aplicada a los productos industriales involu-

cra la higiene del trabajo y el estudio de los problemas de salud en los trabajadores que fabrican estos productos.

En el ámbito de los productos comprendidos dentro de estos dos últimos grupos el criterio del toxicólogo es en general mucho más difícil de evaluar, pues si estos productos forman parte de un nivel de vida no son esenciales para la supervivencia misma -- del individuo o de la sociedad.

6. TOXICIDAD CON MATERIALES POLIMERICOS.

La seguridad de las macromoléculas ingeridas por el hombre o los animales depende, en parte, del hecho de ser totalmente resis- tentes a la digestión y por lo tanto inertes, o de ser biológica- mente degradables a subunidades de bajo peso molecular. Si ocurre esto último, ya sea por acción enzimática o por algún otro meca- nismo, los monómeros u oligómeros que son liberados en el tracto digestivo se vuelven susceptibles a la absorción sistémica por di- fusión o transporte a través de la barrera mucosa de la pared in- testinal. Si el monómero es un metabolito normal, tal como un ami- noácido o un azúcar, o si éste es biológicamente convertible a -- tal metabolito, obviamente no hay necesidad de preocuparse con -- respecto a su toxicidad (366).

Tamaño molecular.

En el concepto anterior está implícita la idea de que el ta- maño molecular, per se, es un criterio importante de seguridad. - Así, si una sustancia es totalmente inerte e insoluble y no irri- tante físicamente, deberá pasar intacta a través del tracto gas-- trointestinal y ser eliminada del cuerpo.

Si la inocuidad es una función del tamaño molecular enton-- ces, en ausencia de cualquier degradación o depolimerización, las macromoléculas que exceden ciertos diámetros finitos deberían ser fisiológicamente inertes debido simplemente a su incapacidad para pasar a través de las membranas mucosas de la pared intestinal. -

Sin embargo, puesto que estas membranas no se comportan completamente como tamices impasibles con poros de tamaño definido, ha sido imposible determinar exactamente el límite superior del peso molecular más allá del cual no ocurrirá la absorción.

Dependiendo de algunos otros factores tales como la estructura química, el grado de solvatación, la carga de la micela así como la integridad de la misma mucosa, el mecanismo de transporte parece ser capaz de tener un amplio rango de selectividad en términos del tamaño de partícula que admitirá para el sistema circulatorio. De la escasa evidencia disponible, el valor límite parece hallarse entre 20,000 y 40,000 de peso molecular promedio. Obviamente, la simple solubilidad en un medio acuoso es un factor muy importante que gobierna ampliamente la velocidad de absorción de la mayoría de las moléculas pequeñas que forman el volumen de los productos finales de la digestión. Sin embargo, a medida que aumenta el tamaño molecular la presencia de un número significativo de grupos hidrófilos en la cadena del polímero provoca un incremento en la probabilidad de transferencia.

De mayor significado para estimar la seguridad de los materiales poliméricos es el amplio rango de heterogeneidad existente en todos los productos de las reacciones de polimerización; esto resulta cierto con respecto a las resinas naturales y las sintéticas. Los valores citados para el peso molecular promedio de las resinas sintéticas generalmente crean confusión pues no pueden indicar qué fracción de la masa total consiste en fragmentos de bajo peso molecular incluyendo dímeros, trímeros y tetrámeros de -

la unidad estructural básica. Si son ingeridos, es probable que - estos pequeños fragmentos con frecuencia estén aptos para que se efectúe su transporte fisiológico.

Así, se ve que mientras gran parte de los artículos plásticos que hoy se utilizan son fabricados a base de resinas en su mayoría extremadamente insolubles, inertes y de peso molecular promedio muy alto, estos artículos son en realidad mezclas complejas de sustancias algunas de las cuales, aún estando presentes en cantidades comparativamente pequeñas, pueden no ser inertes o insolubles. Además, a menudo contienen ingredientes adicionales diseñados para modificar el funcionamiento del artículo terminado. Es--tas sustancias incluyen plastificantes, estabilizantes, absorben--tes de radiación ultravioleta, antioxidantes, agentes antiestáti--cos, agentes antibloqueantes, pigmentos, rellenos, agentes de moldeo así como disolventes y residuos de catalizadores, todos por lo general de bajo peso molecular.

La tecnología moderna también hace uso de las proteínas naturales, almidones, gomas y otros polímeros no modificados los cuales, al ser aislados, fraccionados y modificados químicamente, --dan origen a productos de utilidad específica en muchas aplicaciones, introduciendo en esta forma compuestos moleculares que ya no son metabolitos normales así como también residuos de los reactivos empleados en el proceso de polimerización.

El Acta de alimentos, medicamentos y cosméticos de los Estados Unidos.

Los materiales poliméricos son tan numerosos en el presente y han alcanzado tal aceptación universal en las industrias de elaboración de alimentos y medicamentos que su seguridad se ha vuelto un asunto de verdadera preocupación para las autoridades encargadas de la salud pública. Por tal motivo se han propuesto programas de análisis con el objeto de reducir la futura incidencia tanto de los alimentos como de los productos farmacéuticos contaminados.

Una evidencia de la importancia de este problema es la autorización que se le dió a la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos para controlar el uso de los polímeros, mediante la promulgación de una ley decretada en 1958 en el Congreso de la Reforma para los aditivos de alimentos. Para que los materiales poliméricos plásticos puedan ser utilizados en alimentos y medicamentos o puedan estar en contacto con ellos y sean reconocidos "generalmente como seguros" para el uso que se les destine, se definen bajo esta ley como aditivos.

Entre otras cosas, el Acta requiere que los aditivos demuestren, mediante pruebas adecuadas y antes de ser utilizados, su seguridad al ser ingeridos por el hombre. Como autoridad legal que es, la FDA de los Estados Unidos ha establecido reglamentos mediante los cuales puede ser aceptado el uso propuesto para un aditivo seguro, obedeciendo una petición formal.

Otros países también han adoptado leyes para alimentos y me

dicamentos que tengan la misma aceptación que aquéllas en vigencia en los Estados Unidos; sin embargo, los procedimientos de regulación y ejecución varían ampliamente de país a país (126). En la mayoría de las naciones pertenecientes a la Comunidad Económica Europea así como en las que integran la Comunidad Británica, - ésto es, Gran Bretaña, Canadá y Australia, la tendencia es hacia la adopción de "listas permitidas" conteniendo los aditivos directos para estos productos. Las sustancias no incluidas específicamente en tales listas no pueden, o mejor dicho, no deben ser utilizadas.

Los polímeros pueden volverse aditivos de alimentos, medicamentos o cosméticos en dos formas principales. Una relaciona la adición directa del material al producto, ya sea durante la fabricación como una ayuda del proceso (por ejemplo la polivinilpirrolidona en la clarificación de la cerveza) o como ingrediente para impartir un efecto tecnológico específico (por ejemplo la carboximetilcelulosa como agente espesante en los rellenos de tartas de fruta). La segunda involucra el uso de materiales plásticos como la superficie de contacto de contenedores u otros empaques con los medicamentos, cosméticos o alimentos, por medio de los cuales existe la posibilidad de migración de componentes del empaque al producto. La gran variedad de materiales de empaque modernos multiplica el problema en proporción directa al número de componentes diferentes que pueden ser utilizados.

Las sustancias migratorias de los materiales de empaque generalmente se mencionan como aditivos "indirectos", al contrario de

Los aditivos intencionales o "directos". Los años de experiencia desde la promulgación de la ley antes mencionada han demostrado - que el número de sustancias consideradas bajo la categoría indi--recta ha sobrepasado en mucho a aquéllas comprendidas en el grupo directo.

Es pues de suma importancia la compatibilidad entre el empaque y el producto a ser empacado, pues incluye el problema de seguridad con respecto a sustancias migratorias. Varios de los principales monómeros utilizados en la producción de resinas comerciales son inherentemente sustancias tóxicas, al grado de poder permanecer como residuos no polimerizados en los artículos plásticos terminados constituyendo un peligro potencial para la salud si - ocurre su migración a los alimentos o medicamentos. Por esta razón es necesario especificar la cantidad máxima de monómero libre que puede estar presente en las resinas de empaque.

La complejidad de este problema puede juzgarse haciendo referencia a las reglamentaciones promulgadas por la FDA de los Estados Unidos (113).

Ensayos de toxicidad.

A medida que crece el número de formulaciones plásticas estudiadas en cuanto a su potencial migratorio, los aspectos cuantitativos del problema han podido comprenderse mejor. En general, las resinas de alto peso molecular esencialmente tienen un potencial migratorio de cero bajo condiciones ordinarias de uso. Sin embar-

go, esto no sucede con los monómeros residuales, los oligómeros de bajo peso molecular y la mayoría de los aditivos empleados en la formulación de artículos plásticos.

Considerando que las cantidades de aditivos a utilizar en los alimentos son pequeñas (con frecuencia partes por millón), la relativa falta de información toxicológica sobre la mayoría de las sustancias involucradas ha hecho tomar decisiones algunas veces severas con respecto a su seguridad en cualesquiera cantidades. Esta situación se incrementa gradualmente a medida que se realizan estudios con animales de experimentación y que el riesgo posible con esta clase de materiales va conociéndose mejor.

Los ensayos para determinar la toxicidad de los polímeros se han efectuado principalmente con animales como son el cobayo, el conejo, la rata y el ratón; no obstante, cuando los estudios han sido realizados con humanos voluntarios los resultados obtenidos han sido más significativos pues indican en forma más real y objetiva los problemas que pueden presentarse con el uso del material polimérico en estudio.

La toxicidad o las reacciones de sensibilidad tisular observadas en los animales de experimentación pueden tener lugar por dos rutas diferentes:

- a) por contacto directo del producto o material polimérico con el tejido, o
- b) por contacto indirecto del polímero con el tejido, ya sea mediante una inyección o por administración de una solución (producto farmacéutico o cosmético, producto nutriti

vo, sangre, etc.) la cual ha tenido contacto previo con el polímero plástico.

La detección de los contaminantes en los productos farmacéuticos es un problema que con frecuencia requiere mucha imaginación, dependiendo también de la información detallada disponible para el químico analista. Alexander (8) resume en la FDA sus propias experiencias en el análisis de productos farmacéuticos en cuanto a impurezas. Las normas establecidas en el Compendio Oficial invariablemente proporcionan un método de ensayo y algunas otras pruebas para identificar impurezas específicas esperadas y materiales no incluidos en la formulación. Asimismo, con frecuencia se realizan pruebas límite para contaminantes presentes en cantidades muy pequeñas en el producto final, provenientes de algunos recipientes o contenedores plásticos, catalizadores, tubos, agitadores, filtros u otros utensilios empleados para procesar o manejar los fármacos. Estas pruebas generalmente se aplican para determinar metales específicos o algunos tipos generales de compuestos tales como metales pesados o haluros.

Una vez que el químico analista conoce el material por investigar, los procedimientos que debe utilizar van a depender de la naturaleza del contaminante y del grado de contaminación, de la naturaleza del fármaco, del equipo e instrumentos disponibles para el análisis así como también del tiempo necesario para efectuar dicha prueba.

La determinación del problema de contaminación se ha visto grandemente influenciada por el desarrollo de modernas técnicas -

de instrumentación (10). La contaminación a nivel de partes por millón y partes por billón puede detectarse por cromatografía en capa fina (107, 492, 500, 568), cromatografía gas-líquido (108, 201, 290, 468), espectrometría de masa (353, 359, 421, 542), análisis por activación del neutrón (238, 506), resonancia magnética nuclear (420), espectroscopía infrarroja y ultravioleta, pruebas microcristalinas (109, 180, 392), etc.

Además de estos métodos de análisis tan sofisticados para detectar rápidamente contaminantes en cantidades tan pequeñas, se dispone de otros métodos de ensayo como son los métodos biológicos, químicos, fisicoquímicos, etc., que a pesar de no ser tan sensibles para determinar el grado de contaminación, sí indican cuándo un material puede producir efectos tóxicos.

6.1 TOXICIDAD DE LOS POLIMEROS QUE SE UTILIZAN EN LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

El problema general de la contaminación de los productos farmacéuticos debería ser conocido por todos los que intervienen en su fabricación, control y distribución. Los tipos de contaminantes, su daño a la salud, las fuentes de contaminación y los métodos para detectar y prevenir tal contaminación son variados y numerosos (173). Es por eso que se intenta dar a conocer algunos de los problemas de toxicidad asociados con el uso de materiales poliméricos en las formulaciones de los productos farmacéuticos con el fin de reducir la incidencia de contaminación o, en el mejor de los casos, poder tener la seguridad de que estos materiales no son tóxicos para el hombre.

El almidón y las fibras de plantas así como las partículas de caucho de los tapones son materiales extraños que con frecuencia se encuentran contaminando los productos farmacéuticos (80, - 220, 273, 295, 518, 520). Pueden provenir del medio ambiente, de los envases que los contienen o también puede suceder que se incorporen durante su fabricación. La mayoría de estos materiales contaminantes pueden verse y determinarse fácilmente por los métodos de análisis disponibles ya mencionados.

Las fibras de celulosa y los plásticos particulados son otros materiales comúnmente encontrados en los productos farmacéuticos los cuales, inyectados intravenosamente, pueden ocasionar granulomas y microtrombos en los pulmones de conejos y perros (220); las

autopsias en pacientes habiendo recibido grandes cantidades de --
fluidos intravenosos indicaron lesiones similares (199, 264, 335).
Los tamaños de las partículas involucradas en estas observaciones
son de alrededor de 50 μm , el límite de visibilidad. Hay desacuer
do médico con respecto al tamaño de partícula considerado como pe
ligroso; sin embargo, es una realidad el riesgo que se corre con
la presencia de partículas provenientes de sustancias y por eso -
los productos parenterales deben contener tan pocas partículas ex
trañas de cualquier clase como sea posible.

Estos compuestos poliméricos también pueden ocasionar proble
mas de toxicidad que no están asociados con el tamaño de las par
tículas presentes en los productos farmacéuticos. Se observó en -
dos pacientes que el contacto con pequeñas cantidades de celulosa
oxidada alrededor del nervio óptico y el quiasma produjo presión
debido a un hinchamiento así como una rápida pérdida de la visión;
en uno de los pacientes la rápida remoción lo llevó a recobrar la
visión (411). Asimismo, en un informe sobre el almidón se observó
la aparición de granulomas en cinco pacientes después de practi--
carles una operación en donde se utilizaron polvos de almidón pa
ra facilitar la colocación de los guantes en las manos de los ci
rujanos; en tres de los pacientes los granulomas tenían la aparien
cia de tejido maligno (376).

En estudios realizados con otros polímeros naturales se ob--
servó que el helecho macho puede producir ambliopía tóxica, midriá
sis y atropía óptica (481), mientras que la esponja de gelatina -
absorbible, utilizada en curaciones del oído, produce efectos tó
xicos asociados con su contenido de formaldehído, que es de 0.367%
(5).

Los resultados obtenidos con algunos de los polímeros naturales utilizados en la industria farmacéutica pueden darnos una idea general de la magnitud de los problemas de toxicidad que pueden presentarse con su utilización.

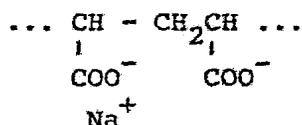
Las aplicaciones que tienen los diferentes materiales poliméricos evidentemente se basan en su composición, estructura y propiedades. La consideración de las principales estructuras (lineal, ramificada y reticulada) es fundamental, aunque también debe tomarse en cuenta la naturaleza de los elementos que se encuentran formando las cadenas principales: carbonadas, carboazotadas, oxisilicadas, etc. así como las cadenas laterales. Las resinas ofrecen todas las posibilidades entre una inercia química más o menos marcada y una gran reactividad eventual, la cual se ve atenuada por la penetrabilidad generalmente escasa del polímero en el estado sólido con respecto a los gases y más todavía para con los líquidos.

Polímeros utilizados como principios activos.

Polielectrolitos.

Los polímeros lineales no polares (polietileno, poliestireno, polipropileno) no reaccionan con agentes enérgicos cuando se encuentran disueltos; sin embargo, salvo en el caso del politetrafluoroetileno en presencia de sodio, es posible que se presente una corrosión de los polímeros por los electrolitos. Es así como las ba-

ses atacan en caliente al -H de las resinas fenólicas pero, en general, las resinas ramificadas son sensiblemente inertes. La adición de los polielectrolitos puede hacerse por apertura de un doble enlace o de un ciclo, pero el monómero algunas veces lleva lateralmente una función química la cual se encontrará de ese modo repetida. Por esta razón, entre los innumerables polielectrolitos portadores de funciones diversas el poliacrilato de sodio, por ejemplo,



es muy reactivo en el estado sólido.

Resinas de intercambio iónico (132).

Las resinas intercambiadoras de iones son polímeros orgánicos sintéticos (polielectrolitos) consistentes en una cadena hidrocarbonada a la cual están unidos grupos ionizables con funciones ácida, básica o anfótera, y que tienen la propiedad de poder cambiar sus iones lábiles por iones presentes en la solución con la cual están en contacto. Las resinas pueden dividirse en dos clases: de intercambio catiónico, en las que el grupo ionizable es ácido, por ejemplo, grupos sulfónico, carboxílico o fenólico, y de intercambio aniónico, en las cuales el grupo ionizable es básico, por ejemplo, grupos cuaternarios de amonio o amina.

Para muchos propósitos, las resinas de intercambio iónico --

pueden considerarse como ácidos o bases insolubles cuyas sales -- también son insolubles. Las resinas de intercambio catiónico en la forma ácida (o hidrógeno) pueden ser neutralizadas por bases y regeneradas con ácidos, y sus sales (por ejemplo las formas de so dio, po tasio, aluminio y amonio) pueden utilizarse para el intercambio de cationes. Las resinas de intercambio aniónico se comportan en forma análoga; en la forma básica (o hidroxilo) pueden ser neutralizadas por ácidos y regeneradas con álcalis, y sus sales - pueden utilizarse para el intercambio de aniones.

Así por ejemplo, puede fijarse Na_2SO_3 en la posición 4 del anillo por sulfonación, de lo que resulta la resina de intercambio aniónico RSO_3Na (como en las resinas fenólicas). Por el contrario, la clorometilación seguida de una aminación daría la resina $\text{RN}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$ de intercambio catiónico, como por ejemplo la forma-anilina.

Un problema que se presenta con el uso de las resinas de intercambio catiónico es que no son selectivas, pudiendo ocurrir trastornos en el balance electrolítico con síntomas de anorexia, náusea, vómito, constipación y ocasionalmente diarrea, por lo cual debe mantenerse un control bioquímico adecuado durante el tratamiento. También pueden presentarse efectos tóxicos como los observados en un anciano que sufrió un infarto y a quien se le dió poliestirensulfonato de calcio para controlar la hipercalcemia. Este paciente murió de paro cardíaco y la necropsia demostró que hubo bronconeumonía por haber inhalado gran cantidad de fragmentos de la resina de poliestirensulfonato de calcio (102).

A pesar de los problemas que pueden presentarse por su uso, las resinas intercambiadoras de aniones, de cationes o las mezclas de ellas son muy importantes en la purificación de los productos farmacéuticos así como en la preparación de medicamentos con propiedades absorbentes (como los que se utilizan para la absorción de sal en la uremia).

Polivinilpirrolidona (17).

Un estudio muy interesante es el que se ha efectuado para determinar la posible actividad carcinogénica de la polivinilpirrolidona (PVP). Las soluciones de PVP ya se utilizaban extensamente en el pasado, principalmente en Europa (durante la Segunda Guerra Mundial), como expansores del plasma. Sin embargo, la preocupación existente acerca de la posible relación entre la PVP y el cáncer llevó a una gran reducción de su uso en la práctica clínica (248). Además, se tienen varios informes sobre la inducción de lesiones hepáticas en pacientes tratados con muestras de PVP (182).

Aunque la polivinilpirrolidona es esencialmente inerte en un sentido químico, sus efectos biológicos adversos han sido asociados con las fracciones de peso molecular más alto que siempre están presentes en las preparaciones utilizadas como expansores del plasma.

Se afirma que una marca de polivinilpirrolidona llamada Flasdone C tiene un peso molecular promedio de 40,000 con una amplitud que varía de 20,000 a 80,000. Entonces, el problema con las

muestras de PVP de esta composición se halla en la fracción no -- clarificada por el riñón.

Los experimentos efectuados con tres muestras puras de PVP -- han indicado que la distribución del peso molecular abarca de un valor de 1,000 a valores mayores a 150,000. La evidencia que respalda esta declaración es inequívoca y se basa en la técnica de -- cromatografía de exclusión en gel sobre columnas de "Sephadex". Las tres muestras de PVP fueron medidas por espectroscopía en el ultravioleta a 200 nm o por su contenido de ^{14}C (para muestras ra diactivas).

La inyección de polivinilpirrolidona o su administración por otras rutas (las soluciones de PVP se utilizan en una gran variedad de preparaciones para retardar la liberación de fármacos acti vos tales como hormonas y antibióticos) resultará en una retención sustancial dentro de los lisosomas de las células del sistema re- tículoendotelial, pudiendo en esa forma estar implicada o asocia- da con la inducción del cáncer (9).

Esta información puede ser de utilidad para aquellos investi- gadores que tienen acceso a historias clínicas de pacientes trata dos con expansores del plasma que contienen polivinilpirrolidona como principio activo.

Poli I - Poli C (1).

Se han efectuado diversos estudios sobre este complejo sinté- tico, homopolímero de doble hélice formado por los ácidos polirri-

boinosfínico y polirribocitidíflico, el cual es capaz de estimular la aparición de interferón en la sangre circulante si se administra intravenosamente en cantidades de microgramos (162, 229).

Para comprender la importancia de este estudio hay que saber que el interferón es una glucoproteína liberada por las células - cuando se ven invadidas por un virus o por algún otro agente (como el poli I-poli C), el cual es útil para prevenir una infección posterior por otros tipos de virus y tal vez para controlar el -- cáncer (267).

El complejo de poli I-poli C ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de la queratoconjuntivitis herpética en conejos - (414, 428) y otras infecciones virales así como también contra tumores tanto virales como no-virales en ratones y ratas (236, - 326, 327, 567), sin evidencia de toxicidad local o sistémica (414). Sin embargo, algunos consideran que este complejo es demasiado - tóxico para usarse en seres humanos normales (197, 490) en el -- tratamiento de infecciones virales menores, aunque puede ser utilizado en pruebas clínicas con pacientes cancerosos (324, 490). Se tiene evidencia de que el poli I-poli C y la endotoxina bacteriana presentan similitudes en cuanto a sus propiedades tóxi-- cas y a los mecanismos estimuladores del interferón. Es necesaa-- rio comprender esta relación para lograr un enfoque racional en el uso de estos agentes y tener la posibilidad de desarrollar materiales menos tóxicos, químicamente relacionados, los cuales -- puedan ser utilizados en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades virales en el hombre.

Los efectos observados en este y otros estudios (274, 495) - indican que el poli I-poli C es una sustancia altamente tóxica la cual tiene un efecto necrotizante sobre los tumores presentes en los ratones. La interpretación que se le da a este ensayo es que el poli I-poli C puede actuar en el animal intacto como estimulante del interferón debido precisamente a sus efectos tóxicos; además, al considerar su uso en profilaxis o en terapia debe tenerse cuidado no sólo con los problemas de toxicidad sino también con otros problemas relacionados con su mecanismo de acción.

La afirmación de que los ácidos ribonucleicos de doble hélice, en particular el poli I-poli C, inducen la síntesis de interferón en los animales ha sido rebatida por Youngner y Hallum (563) quienes concluyen, en base a experimentos realizados con ratones utilizando un inhibidor de la síntesis de proteínas, que el poli I-poli C no induce la síntesis de interferón sino que provoca la liberación de interferón preformado. En vista de esta declaración se probó su acción en relación a una de sus propiedades: la pirogenicidad (331).

Los resultados obtenidos en esta prueba indican que el poli I-poli C es sumamente pirogénico para los conejos, habiéndose registrado un aumento significativo en su temperatura corporal después de la administración intravenosa de una cantidad muy pequeña (0.5 μ g/Kg); también se produjo fiebre cuando este complejo fue administrado intranasalmente.

Parece haber una relación entre la fiebre y la aparición de interferón, la cual también ha sido observada posteriormente a la

•

inyección intravenosa de mixovirus en conejos (473) y del copolímero de pirán en humanos (355).

Aunque la actividad antiviral del poli I-poli C probablemente se debe a la inducción o liberación de interferón, su mecanismo de acción antitumoral es aún desconocido. Entre los posibles mecanismos están: 1) su habilidad para inducir la producción de interferón; 2) su habilidad para aumentar la capacidad de respuesta inmunológica, o 3) su acción como mensajero sintético. Si el poli I-poli C en realidad actúa por cualquiera de estos mecanismos y en particular por alguno de los dos últimos, es probable que el complejo también afecte a otro tejido de rápido crecimiento como es el embrión (2).

Después de realizar un experimento para determinar el efecto del poli I-poli C sobre el embrión, parece ser que este complejo es extremadamente tóxico a finales del período de embarazo, aunque no presenta propiedades teratogénicas graves con las dosis utilizadas en el conejo bajo las condiciones experimentales.

Mientras no se aclaren perfectamente bien la naturaleza y especificidad de los efectos embriotóxicos del poli I-poli C, este compuesto no debe ser administrado a mujeres en edad de procrear. Además, si el poli I-poli C es embriotóxico en virtud de su capacidad de inducción de interferón, entonces puede ser que el virus de la rubeola así como otros virus ejerzan sus efectos embriotóxicos conocidos a través de este mismo mecanismo.

Si el aumento en la capacidad de respuesta inmunológica produ

cido por el poli I-poli C es el responsable de la terminación del embarazo, entonces este compuesto puede ser de utilidad en el tratamiento del coriocarcinoma, existiendo además la posibilidad de que tanto él como algunos otros agentes semejantes puedan ser valiosos en el control de la natalidad. Está investigándose el mecanismo embriotóxico del poli I-poli C y los efectos producidos por algunos polianiones relacionados, lo cual resulta muy alentador.

Polímeros utilizados como excipientes.

Resinas acrílicas (147, 309, 311).

En años recientes los químicos farmacéuticos han reconocido la capacidad de los materiales poliméricos para ser utilizados como vehículos para prolongar la acción de los agentes medicinales. Han tenido éxito al combinar o recubrir el fármaco con un material polimérico, logrando así su administración por vía oral y liberando gradualmente la sustancia activa a medida que la tableta o el pellet viaja a través del tracto digestivo. Es por eso que para juzgar la acción de un medicamento debe tomarse en cuenta la cantidad de sustancia activa contenida en la forma farmacéutica, la que por sí sola no es un criterio suficiente de eficacia aún cuando su valor terapéutico esté fuera de duda; además, la elaboración correcta de la forma farmacéutica es decisiva para que la sustancia activa ejerza su acción terapéutica óptima.

Las sustancias activas deben ser lo suficientemente estables desde la producción de la forma medicamentosa hasta su administra

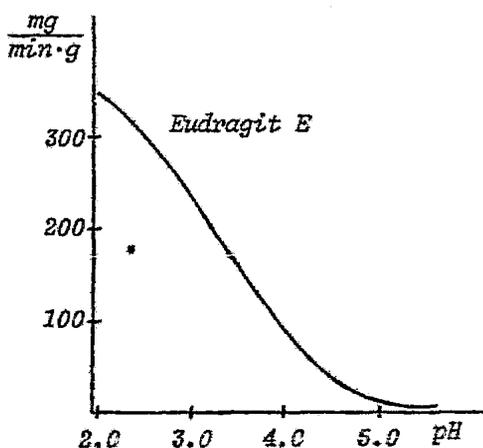
ción al enfermo, deben distribuirse en forma adecuada en el organismo y absorberse por completo para que lleguen en la concentración necesaria al lugar de acción. Por ésto la biodisponibilidad se considera como la característica cualitativa más importante en la elaboración de un producto farmacéutico (48). La biodisponibilidad indica la cantidad de sustancia activa administrada que puede ser absorbida por el organismo, absorción que presupone exactitud de dosificación y estabilidad en el almacenamiento. A ello se añade el requisito de obtener en el lugar de acción concentraciones del medicamento terapéuticamente activas, por lo cual hay que evitar tanto las altas concentraciones tóxicas como las insuficientes (325).

Mediante el recubrimiento de las tabletas puede mejorarse, en general, la resistencia al roce, la estabilidad durante el almacenamiento, el aspecto, el sabor y la tolerancia. En lugar del grageado normal con azúcar van siendo utilizados cada vez más los recubrimientos con películas que ofrecen la ventaja de ser aplicados en capas de escaso espesor para cumplir su cometido. De esta manera, el tiempo necesario para su aplicación es menor, el aumento en el peso de la tableta es mínimo y la liberación de la sustancia activa puede regularse por selección del material filmógeno conveniente en cada caso. Como filmógenos se utilizan sustancias que se disuelven con rapidez en el sector de pH deseado del intestino en virtud de sus grupos funcionales, siendo posible la liberación selectiva de la sustancia activa. Además de los derivados celulósicos, están indicados los polímeros sintéticos tales -

como las resinas acrílicas que desde hace varios años vienen empleándose bajo el nombre comercial de Eudragit, en diferentes tipos de lacas para diversas aplicaciones farmacéuticas.

Las resinas acrílicas Eudragit están compuestas por diferentes grupos funcionales que son:

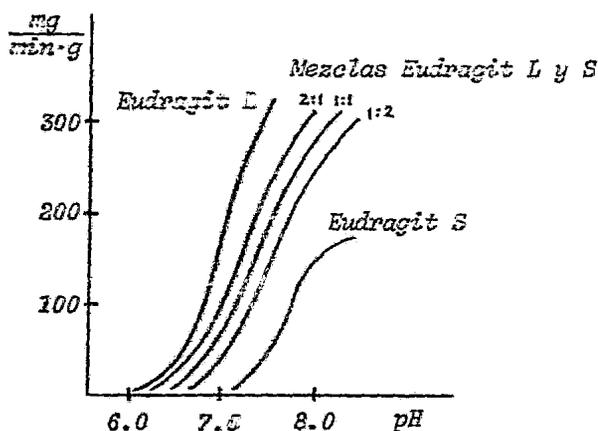
1) Grupos amínicos en Eudragit E. Son ligeramente básicos y en di solución ácida tienen tendencia a la formación de sales. Por tal motivo, las películas de Eudragit E se disuelven en jugo gástrico ácido; en las soluciones acuosas neutras y alcalinas son hinchables y permeables al agua y a las sustancias micromoleculares disueltas.



Velocidad de disolución de las películas de Eudragit E.

2) Grupos carboxílicos en Eudragit L y S. Forman sales en medios entre neutros y ligeramente alcalinos y se disuelven en la zona intestinal, mientras que en las zonas de pH ácido estas películas

son insolubles e impermeables al agua garantizando por consiguiente una protección frente a los ácidos gástricos y una cesión de sustancia activa en el intestino delgado.



Velocidad de disolución de las películas de Eudragit L/S.

3) Grupos amínicos cuaternarios de lacas de cesión retardada. Se presentan en forma de sales y prácticamente se disocian por completo desde pH 2 hasta pH 8 o mayor. Estos copolimerizados son insolubles en agua en toda la escala fisiológica, pero son hinchables y permeables al agua y a las sustancias activas por lo cual están indicados como recubrimientos para medicamentos "retard" -- (de liberación retardada). La permeabilidad de estas películas es independiente del pH y puede graduarse a los valores deseados con proporciones adecuadas de lacas.

En la figura 1 se presenta la estructura general de las lacas Eudragit y las propiedades que presentan por adición de los grupos funcionales mencionados.

En la tabla 1 se resumen las lacas Eudragit junto con sus -- principales aplicaciones.

Estas lacas se presentaron inicialmente en el comercio en -- forma de soluciones, utilizando disolventes orgánicos tales como acetona, alcoholes, etc. para el recubrimiento de las tabletas. -- Sin embargo, el disolvente preferido ahora a causa de su toxicidad relativamente escasa y su baja inflamabilidad es el alcohol -- isopropílico. Actualmente se dispone de todos los tipos de lacas antes mencionados en forma sólida, las cuales pueden disolverse -- también en otros disolventes tales como el metanol, el etanol y, en ocasiones, los hidrocarburos y los ésteres acéticos. Los hidrocarburos clorados como son el cloruro de metileno, el cloroformo y el tricloroetileno son buenos disolventes de lacas, en especial del Eudragit E, y no son combustibles, pero tienen el inconveniente de su gran toxicidad.

Un problema que a veces se presenta es el endurecimiento y -- posterior resquebrajamiento de la película, lo cual puede deberse a la migración excesiva de plastificantes, por lo que deben dosificarse con cuidado. Los ftalatos son buenos plastificantes para los metacrilatos pues tienen especial afinidad por estos polímeros y no migran si se encuentran presentes en concentraciones de 10-15%. Los metacrilatos no se endurecen posteriormente si los -- plastificantes están bien dosificados.

Es una gran ventaja que ya se disponga de dispersiones plásticas acuosas a base de resinas acrílicas. En este caso, el agua

Tabla 1. LACAS DE RESINAS ACRILICAS EUDRAGIT

EUDRAGIT E (Con grupos básicos)	Para recubrimientos enmascarantes del sabor, solubles en los jugos gástricos.
EUDRAGIT L/S (Con grupos ácidos)	Para recubrimientos resistentes a los jugos gástricos y solubles en el intestino delgado.
EUDRAGIT retard (Con grupos cuaternarios)	Para medicamentos con cesión retardada, por difusión de las sustancias activas.

dispersante ha venido a sustituir a los disolventes orgánicos, -- eliminándose los problemas de toxicidad y de inflamabilidad de estas sustancias y aumentando la seguridad de los lugares de trabajo.

Para preparar cubiertas de Eudragit solubles en el estómago debe añadirse siempre sustancias hidrosolubles o hinchables como la lactosa, la glucosa, los polietilenglicoles, el almidón y la polivinilpirrolidona (178). Sin estos aditivos, las lacas poseen escaso poder de permeabilidad y disgregación en agua de tal manera que se obtienen cubiertas con liberación retardada del medicamento.

Parece posible resolver todos los problemas importantes de las películas de recubrimiento con funciones protectoras y con liberación graduada de la sustancia activa mediante el uso de dispersiones de Eudragit, ya sea aisladamente o en combinación con estos aditivos hidrosolubles o hidrófilos. La buena tolerancia biológica de las resinas acrílicas con la citada composición es conocida desde hace tiempo y ha sido confirmada en estas dispersiones por investigaciones toxicológicas complementarias.

Las lacas Eudragit no se reabsorben en el organismo, atravesando simplemente el tracto intestinal y excretándose sin sufrir ninguna transformación. Su gran estabilidad frente a factores químicos como son la luz, el aire y el agua y su resistencia a las secreciones intestinales y a los agentes microbiológicos aseguran tanto la permanencia de las propiedades de las películas de recubrimiento durante el almacenamiento de las formas farmacéuticas -

así protegidas, como la constancia en sus tiempos de disgregación y características de liberación de la sustancia activa en el momento de su uso terapéutico.

Implantación de formas farmacéuticas.

Así como tiene gran importancia el recubrimiento de las formas farmacéuticas para ser administradas por vía oral y liberar - en forma controlada el principio activo en el lugar que se desee ejerza su efecto, también debe considerarse la posibilidad de implantar subcutáneamente la tableta o el pellet para lograr un efecto terapéutico a largo plazo de la sustancia activa.

La principal ventaja que puede tenerse con esta forma de dosificación, tanto para el paciente como para el médico, es la administración única del fármaco en lugar de la administración múltiple; sin embargo, debe considerarse dos riesgos aún cuando sólo puedan parecer como posibilidades remotas. El primero de ellos es la liberación del fármaco en una cantidad mayor de lo planeado, - debido a manifestaciones biológicas desconocidas sobre la forma de dosificación. El segundo es el posible efecto irritante o sensibilizante que puede tener el material polimérico particular sobre el tejido cuando se emplea la terapia de implantación, como es el caso del pellet. Es importante saber si se correrán estos - riesgos en el futuro cuando sean utilizadas formas de dosificación más prolongadas o sostenidas.

Para poner en claro las ventajas que pueden tenerse al utili

zar esta técnica de administración de fármacos y los problemas -- que pueden presentarse al aplicarla, es conveniente hablar un poco a este respecto.

Perry J. Blackshear (62) menciona que muchos fármacos con actividad terapéutica son más efectivos cuando se distribuyen uniformemente en el torrente sanguíneo a una velocidad constante; -- tal distribución puede realizarse mediante la implantación quirúrgica de un pellet conteniendo el fármaco terapéuticamente activo. Un paciente que toma un fármaco en dosis orales intermitentes, -- con frecuencia no logra un resultado semejante. Casi la única forma de lograrlo es a través de una infusión intravenosa continua -- la cual normalmente se realiza en un hospital y con un equipo adecuado que incluye botellas de fluido, cánulas y tubos de conexión o una tubería intravenosa. Este es el procedimiento que lleva la abreviatura común de "I.V." (intravenosa).

Varios grupos de investigadores han intentado desarrollar -- procedimientos nuevos y radicalmente diferentes para distribuir -- un fármaco mediante un dispositivo implantado en el cuerpo. La estrategia ya es efectiva en aplicaciones tales como la anticoncepción y la quimioterapia del cáncer.

Como podría esperarse, una dosis oral proporciona un alto nivel del fármaco en la sangre justamente después de su administración; sin embargo, el fármaco comienza a desaparecer de la sangre a una velocidad diferente para cada fármaco y en cada paciente.

Una infusión continua del fármaco directamente en el torrente sanguíneo, lo cual podría lograrse mediante un sistema implantable, administra a un paciente un nivel constante del fármaco. --

Otra razón para desarrollar sistemas implantables para la distribución de fármacos es el hecho de que muchos de ellos no pueden ser administrados oralmente pues son inactivados en el tracto gastrointestinal. Si tal fármaco tiene también una vida media corta en la circulación, debe ser administrado en molestas inyecciones frecuentes o mediante infusiones intravenosas. De aquí que la administración de tales fármacos se limite casi exclusivamente a pacientes hospitalizados.

En 1938, P.M.F. Bishop del Hospital Guy de Londres informó el uso de pellets subcutáneos de estrógeno comprimido para tratar a una mujer que padecía menopausia prematura. La técnica de implantación de pellets sólidos de hormona pura evolucionó rápidamente para incluir a otras hormonas esteroides. Entre ellas se encuentran la testosterona para tratar a hombres con deficiencia en esta hormona, la dopamina distribuida en el área adecuada del cerebro para controlar el mal de Parkinson, la desoxicorticosterona para el tratamiento de la enfermedad de Addison y el estradiol para el cáncer de próstata.

Los pellets son la clase más simple de dispositivos implantables para la distribución de fármacos. Ellos liberan sus componentes activos en el tejido subcutáneo principalmente a través de un proceso de erosión (ver figura 2). La velocidad de liberación depende principalmente del área superficial del implante así como de la solubilidad del fármaco en los fluidos corporales.

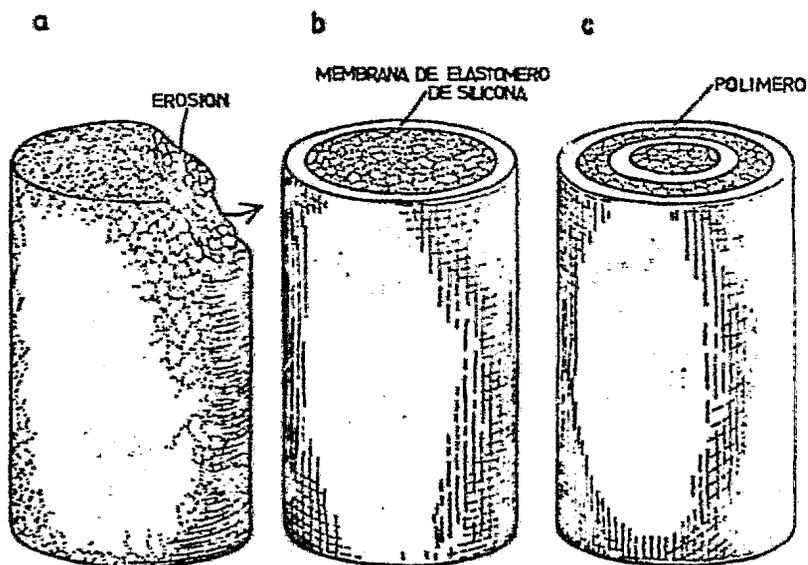
En los últimos 20 años el concepto de sistemas implantables

para la distribución de fármacos ha alcanzado un nivel un poco -- más sofisticado. En 1964, Judah Folkman y David M. Long, trabajan do en el Centro Médico Naval Nacional de Bethesda, Md., observa-- ron que algunos compuestos de bajo peso molecular difundían hacia el exterior de una pequeña cápsula de elastómero de silicona im-- plantada en el músculo cardiaco de perros. También encontraron -- que la cápsula, implantada bajo la piel, provocaba leve inflama-- ción que con frecuencia resulta de los mecanismos de defensa del organismo contra sustancias extrañas (ver figura 2).

Estudios posteriores realizados por estos y otros investiga-- dores demostraron que varias clases de fármacos difundían al exte-- rior de la cápsula de elastómero de silicona a una velocidad bas-- tante constante: las hormonas esteroide y tiroidea, agentes anes-- tésicos y antibióticos. Estos primeros estudios se limitaron a -- compuestos de bajo peso molecular solubles en grasas debido a que las moléculas grandes, tales como las proteínas y los polisacári-- dos, no difundían a través del elastómero de silicona.

En 1972, el desarrollo de una matriz polimérica diferente, - la poliacrilamida, hizo posible la liberación de moléculas gran-- des (ver figura 2). El primer reporte exitoso en esta área, la -- cual involucraba a la proteína insulina, fue publicado por B.K. - Davis de la Fundación Worcester de Biología Experimental; experi-- mentos adicionales de Davis y Folkman extendieron la técnica a al-- gunas otras proteínas. Sin embargo, los polímeros utilizados pro-- vocaron una reacción inflamatoria local cuando fueron implantados. Más recientemente, Robert Langer y Folkman han demostrado que los polímeros de hidroximetilmetacrilato y el copolímero de etileno-

Figura 2



LOS PELLETS IMPLANTABLES incluyen las tres formas representadas aquí. El tipo más simple (a) consiste en la hormona o el fármaco comprimido. El material entra al tejido subcutáneo por erosión y va de ahí hacia el torrente sanguíneo. En otro tipo de pellet (b) el fármaco o la hormona es colocado en una cápsula de elastómero de silicona, a través de la cual difunde hacia el tejido. En el tercer tipo (c) el fármaco está contenido en una matriz polimérica la cual se degrada dentro del cuerpo, en tal forma que entra al tejido tanto por difusión a través de la capa exterior del polímero como por erosión de éste.

acetato de vinilo son tan efectivos como la poliacrilamida, pero igualmente causan una leve inflamación.

Un dispositivo polimérico para distribuir un fármaco generalmente es implantado bajo la piel después de haber practicado una pequeña incisión bajo anestesia local; algunas cápsulas bastante pequeñas pueden ser inyectadas bajo la piel a través de una aguja larga. Cualquiera que sea la combinación de fármaco y polímero, - los efectos netos de la distribución del fármaco son casi los mismos.

Después de un período inicial en el que hay una rápida liberación del fármaco, denominado efecto de explosión, el principio activo es liberado a una velocidad constante durante períodos de tiempo prolongados. Por consiguiente, después de la implantación subcutánea de una combinación fármaco-polímero puede mantenerse en la sangre niveles bastante constantes del fármaco.

Las técnicas de implantación de cápsulas conteniendo fármacos han alcanzado ahora la etapa de aplicación tanto en campos experimentales como clínicos. Se han desarrollado numerosos dispositivos para la difusión de hormonas esteroides a través de un elastómero de silicona. Por ejemplo, los dispositivos anticonceptivos en forma de cápsulas o anillos de elastómero de silicona conteniendo progesterona han sido implantados subcutáneamente o colocados en el útero o la vagina. Hans Merberger de la Universidad de Innsbruck ha utilizado cápsulas subcutáneas de este tipo conteniendo etinil estradiol para tratar a más de 100 pacientes con cáncer de

próstata.

Otros dispositivos utilizan el principio de la liberación -- controlada del fármaco de una matriz polimérica sin ser estrictamente implantados. La Corporación Alza de Palo Alto, Calif., ha desarrollado varios de tales dispositivos. Entre éstos se incluye una oblea de copolímero de etileno-acetato de vinilo que libera pilocarpina sobre la conjuntiva del ojo para el tratamiento del glaucoma, y una fina membrana que contiene escopolamina la cual es colocada sobre la piel permitiendo al fármaco difundir a través de ésta para tratar el mareo y la náusea severa que resultan de la quimioterapia del cáncer. En Alza también se ha desarrollado el dispositivo intrauterino ya mencionado, el cual previene la concepción mediante la liberación lenta de progesterona directamente dentro de la cavidad uterina.

Muchos investigadores están aplicando ahora en animales los principios de liberación controlada del elastómero de silicona y de otros polímeros para una variedad de condiciones humanas. Los ejemplos incluyen sistemas para la distribución de antagonistas narcóticos tales como la naloxona en el tratamiento de la adicción a opiáceos, prostaglandinas para inducir el aborto temprano, varios agentes quimioterápicos para el tratamiento del cáncer, insulina para la diabetes y heparina en el tratamiento de la coagulación sanguínea.

No obstante las ventajas de las cápsulas subcutáneas, la distribución de fármacos en esta forma aún tiene muchas limitaciones. Por algún motivo, el fármaco es liberado en el tejido subcutáneo

en lugar de serlo directamente en el torrente sanguíneo. Por consiguiente, su entrada en la circulación se ve controlada en poco grado por el suministro sanguíneo local, el cual varía con la can ti dad de grasa presente en el tejido subcutáneo, la actividad del paciente y otros factores. Además, el objeto implantado a veces se ve rodeado por una densa capa de tejido fibroso la cual puede impedir la difusión del fármaco en la circulación.

Otro gran problema es que la cantidad de fármaco distribuido no puede ser rápidamente ajustada o parada una vez que el implante está en su posición. La capacidad para regular la dosificación es importante con fármacos poderosos tales como la heparina y la insulina, con las cuales una sobredosis o una dosis baja pueden ser peligrosas. Por último, hay que saber que sólo unos cuantos fármacos están disponibles en formas lo suficientemente concentra das como para hacer practicables los pequeños implantes subcutáneos a largo plazo. No obstante, con dispositivos de este tipo ca si cualquier fármaco puede ser liberado de una cápsula por largos periodos en el tejido subcutáneo u otros tejidos.

Evidentemente son muchas las posibles aplicaciones de esta técnica incluyendo, además de las mencionadas, la infusión de agen tes tales como la lidocaína para tratar las arritmias cardiacas, la infusión de fármacos inmunosupresores como la ciclosporina para prevenir el rechazo de órganos trasplantados, la administración de analgésicos para el dolor crónico severo y la infusión localizada de antibióticos y otros fármacos.

Polietilenglicoles (308).

La importancia de los polietilenglicoles dentro de la industria farmacéutica ha sido reconocida recientemente por su introducción en la última edición de la Farmacopea Francesa, pues además de ser poco tóxicos son muy útiles principalmente en farmacia como bases hidrosolubles para pomadas y supositorios, como agentes aglutinantes y lubricantes para tabletas y como disolventes - en gotas oftálmicas y soluciones parenterales, aunque también tienen aplicaciones dentro de los productos cosméticos y alimentarios.

Los polietilenglicoles son macromoléculas sintéticas que se caracterizan por su hidrosolubilidad y poder disolvente muy extendido. Además, la adición de radicales lipofílicos a la cadena polioxi-etilénica permite obtener agentes tensoactivos no iónicos -- que se utilizan en numerosas preparaciones farmacéuticas (144).

Incompatibilidades.

A pesar de su apreciable inercia química, los polietilenglicoles presentan cierto número de incompatibilidades cuyas manifestaciones dentro de las formas farmacéuticas pueden ser muy diversas: modificaciones de la consistencia, coloraciones, precipitaciones o, lo que es más grave, disminución de la actividad terapéutica. Estas reacciones se deben en general a las funciones éteres de las cadenas aunque algunas veces también a impurezas: peróxidos, aldehídos o ácidos presentes en ciertas calidades comer--

ciales, las cuales explican algunos de los resultados contradictorios obtenidos por diferentes investigadores.

Se ha estudiado particularmente tres tipos de incompatibilidades: con los halógenos, con los ácidos, fenoles y barbitúricos y con los antibióticos y antisépticos (407).

Con el yodo en presencia de yoduro de potasio, los polietilenglicoles en solución acuosa dan precipitados de color rojo oscuro de composición muy bien definida la cual sin embargo varía con las proporciones de yodo y yoduro de potasio. Se ha comprobado un fenómeno semejante con el bromo en presencia de bromuro.

Con los fenoles, ciertos ácidos orgánicos y algunos barbitúricos puede observarse ya sea una precipitación de las soluciones acuosas (fenol, catecol, resorcinol y fenobarbital), un aumento de la solubilidad (ácidos m- y p-hidroxibenzoicos y ácido salicílico), una modificación de la consistencia (la adición de ácido acetilsalicílico a un excipiente para supositorios a base de polietilenglicoles provoca reblandecimiento) o, por último, una modificación de la actividad (la acción conservadora de los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico se ve inhibida por los polietilenglicoles).

Según Higuchi y cols. (226, 227), estos fenómenos se explican por la formación de complejos entre las funciones éteres de las cadenas y las funciones fenol, enol o ácido de las sustancias añadidas; la estructura de los reactivos juega un papel importante en la afinidad y estabilidad del complejo formado. A continuación se mencionan algunos ejemplos que muestran la influencia de las estructuras en la formación de los complejos:

- la afinidad del polisorbato 80 aumenta cuando se pasa del éster metílico del ácido p-hidroxibenzoico al éster propílico y luego al éster butílico,

- no hay mayor formación de complejos con el ácido p-hidroxibenzoico si se reemplazan los polietilenglicoles por polipropilenglicoles,

- el fenobarbital da con los polietilenglicoles un complejo bien definido en el cual una molécula de fenobarbital se une a dos unidades de óxido de etileno de la cadena. En cambio, el pentobarbital y el barbital no dan complejos.

Con los antibióticos y antisépticos, los cuales son de constituciones químicas muy diversas, las incompatibilidades, cuando las hay, se manifiestan principalmente por una disminución más o menos rápida de la actividad.

En la tabla 2, establecida por Coates y cols. (110), puede verse que los antibióticos tales como el cloranfenicol, la polimixina B y el cloruro de benzalconio conservan su actividad en presencia de polietilenglicoles, mientras que la bacitracina y la penicilina V se inactivan rápidamente.

La bacitracina es estable dentro de los excipientes grasos anhidros, pero su inestabilidad dentro de los polietilenglicoles podría deberse a las funciones alcohol; en cambio, ella se muestra estable con los diésteres de polietilenglicoles. Con respecto a la penicilina, algunos investigadores (95, 96, 110, 476) han pensado que su inestabilidad se debe a impurezas presentes en los

Tabla 2. ESTABILIDAD DE ALGUNOS ANTIBIOTICOS Y
ANTISEPTICOS EN LAS POMADAS A BASE DE POLIETILENGLICOL

Principio activo	% de actividad en el momento de la preparación	% de actividad después de 24 a 28 hrs.
Aminoacridina	12	24
Bacitracina	19	0
Cloranfenicol	100	100
Clortetraciclina	100	78
Cloruro de benzalconio	100	100
Diacetato de clorhexidina	100	100
Fenoxetol	100	100
Oxitetraciclina	100	10
Penicilina G	0	0
Penicilina V	70	0
Polimixina B	100	100
Sulfatiazol	100	100
Sulfato de estreptomicina	47	47
Sulfato de neomicina	12	0

polietilenglicoles; el ajuste del pH a la neutralidad o la adición de sustancias amortiguadoras no aporta más mejoría que la adición de agentes acomplejantes de metales pesados. En cambio, se ha obtenido una protección eficaz de la penicilina por adición de catalasa o de sangre de caballo. Los peróxidos presentes dentro de los polietilenglicoles juegan un papel primordial en la degradación de la penicilina; sin embargo, no se comprende por qué algunos antioxidantes, incluso los que son compatibles con este antibiótico, no la protegen. La catalasa protege también a la neomicina y a la oxitetraciclina.

También puede haber incompatibilidad con los recipientes (380, 458). Los polietilenglicoles son buenos disolventes del celuloide. El cloruro de polivinilo se hincha en contacto con ellos y se endurece; parece ser que en este caso hay migración de los plastificantes del recipiente hacia los polietilenglicoles. Las resinas a base de urea y formaldehído también son sensibles a estos excipientes. Habría que tomar en cuenta esto en el momento del acondicionamiento y desconfiar más particularmente de los materiales plásticos que contienen plastificantes.

Aplicaciones en Farmacia.

Pomadas (97, 139, 200, 242, 258, 372).

Los polietilenglicoles forman parte de los excipientes clásicos para pomadas pues poseen propiedades particularmente intere

santes; sin embargo, no existe el excipiente ideal que sea adecuado para todas las pomadas cualquiera que sea el principio activo, su lugar de acción, su modo de aplicación y el estado en que se encuentre la piel. Su característica principal la constituye el que sean solubles y lavables por el agua, además de su capacidad para absorberla. La propiedad de ser lavables por el agua puede no ser primordial, pero a menudo debe tomarse en cuenta para la elaboración de una formulación.

Los polietilenglicoles tienen la ventaja de disolver un gran número de principios activos los cuales ya no tendrán problemas de dispersión en el seno del excipiente. Disuelven también numerosos colorantes y principios aromáticos, propiedad muy apreciada particularmente en cosmetología.

Se presenta un problema importante con respecto a su influencia sobre la penetración de los medicamentos a través de la piel. Se han realizado numerosos trabajos en este campo para comparar los diferentes tipos de excipientes clásicos (44, 175, 249, 258, 346, 475, 529, 546). Si in vitro se obtiene con frecuencia una buena difusión de los medios gelosos que contienen polietilenglicoles, los resultados obtenidos in vivo son a favor de otros excipientes. Los polietilenglicoles, de una manera general y a causa de su gran hidrofilia, no favorecen la penetración de los medicamentos a través de la piel intacta por lo cual se les utiliza entonces sobre todo cuando se desea una acción en la superficie, como es el caso de los antisépticos y fungicidas.

Ahora bien, cuando la capa dérmica se ve alterada o no se encuentra, el problema es completamente diferente, prefiriéndose en

ese caso los vehículos hidrofóbicos.

En lo que respecta a las pomadas oftálmicas, los polietilenglicoles no siempre son bien tolerados (515).

Supositorios (97, 129, 139, 176, 200, 258, 275).

Para la elaboración de estas formas farmacéuticas se utilizan mezclas de polímeros sólidos y líquidos que funden a 45-50°C. Sin embargo, algunos consideran que a esta temperatura la liberación de los principios activos es demasiado lenta, lo cual resulta muy molesto en razón de su higroscopicidad; se suma a ésto el problema de que los supositorios a base de polietilenglicoles -- tienen un ligero poder laxante y algunas veces irritante.

Desde el punto de vista técnico, para la fabricación de los supositorios los polietilenglicoles presentan la ventaja de disolver los principios activos que no pueden dispersarse en los excipientes grasos más que en emulsión o en suspensión; además, no existe el peligro de sobrecalentamiento y en general no es necesario lubricar los moldes, con excepción quizás de los supositorios demasiado blandos para los cuales se utilizará un poco de aceite de parafina. Un inconveniente que presentan es que al enfriarse se contraen, lo cual a veces origina supositorios con -- huecos.

Tabletas (97, 139, 200, 447).

Los polietilenglicoles de alto peso molecular pueden entrar

en la composición de las tabletas actuando como lubricantes y como aglutinantes. Como lubricantes se utilizan los polietilenglicoles 4 000, 6 000 y también los 12 000. Estos polímeros son sólidos y pulverizables y por lo tanto fáciles de incorporar al granulado. Poseen las tres cualidades principales de un buen lubricante: regularizan la fluidez del granulado, reducen las fricciones entre las partículas durante la compresión y por último, aunque en un grado menor, disminuyen la adherencia a la matriz y los puentes.

Como aglutinantes, los polietilenglicoles 4 000 y 6 000 se utilizan sobre todo para la granulación seca, método que está reservado evidentemente para los principios activos sensibles a la humedad.

Por estas diferentes cualidades que se suman a su solubilidad en agua, los polietilenglicoles de alto peso molecular se utilizan mucho en la fabricación de tabletas solubles así como también de tabletas efervescentes. Puede citarse además su conveniencia para la elaboración de tabletas desleíbles en la boca, tabletas subcutáneas (pellets) y tabletas ginecológicas; sin embargo, para las implantaciones presentan el inconveniente de ser reabsorbidos demasiado rápido.

Con respecto al recubrimiento, el polietilenglicol 6 000 puede reemplazar al azúcar, presentando la ventaja de no requerir agua además de ser adecuado para los regímenes sin azúcar. En este caso, los polietilenglicoles pueden asociarse a otros polímeros tales como el acetato de celulosa y la polivinilpirrolidona, como ya se mencionó anteriormente.

Soluciones diversas (97, 139, 200).

Los polietilenglicoles tienen un poder disolvente muy extenso. Son capaces de disolver un gran número de principios activos insolubles en agua y, por consiguiente, facilitar su administración. Esta propiedad es importante para la vía oral, para el uso externo y, sobre todo, para la vía parenteral.

Según Spiegel y Noseworthy (489), quienes realizaron un estudio a este respecto, los polietilenglicoles, junto con los aceites fijos y los propilenglicoles, son los disolventes no acuosos más comúnmente empleados para la vía parenteral. Se utilizan, por ejemplo, para administrar barbitúricos frente a los cuales tienen una acción estabilizante; para alcaloides como la reserpina, para anestésicos locales, hormonas esteroides y otros compuestos diversos.

Pero con la administración por vía oral o parenteral se plantea el problema esencial de la inocuidad, lo cual nos lleva a hablar sobre la toxicidad de los polietilenglicoles.

En estudios (351, 484, 486) efectuados para determinar la acción toxicológica de estos compuestos poliméricos se ha encontrado que los polietilenglicoles líquidos con pesos moleculares medios de 200, 300 y 400 tienen un bajo grado de toxicidad oral a dosis única para ratas y conejos; asimismo, cuando fueron administrados en la dieta de ratas durante un período de dos años y en perros durante un año, se observó que los polietilenglicoles de bajo peso molecular eran absorbidos en parte a nivel del intesti-

no, mientras que los polímeros de pesos moleculares superiores, como el PEG 6 000, definitivamente son menos tóxicos pues no se absorben en absoluto. Estos resultados apoyan la declaración de Smyth y cols. (486) sobre la inocuidad de estos compuestos, demostrando además que a medida que aumenta el peso molecular en la serie polimérica del óxido de etileno, disminuye en forma uníforme la toxicidad aguda por vía oral.

Para determinar el grado de absorción intestinal de estos polímeros por vía intravenosa se llevó a cabo la administración a ratas y humanos de varios polietilenglicoles como son los compuestos "Carbowax" 1 000, 1 540, 4 000 y 6 000 (466). En las ratas no se observó absorción alguna de los dos compuestos de peso molecular más alto, mientras que con los dos de pesos moleculares menores la absorción fue pequeña. Al ser administrados a humanos, tanto el Carbowax 1 000 como el 6 000 fueron excretados rápidamente y en un alto grado.

También se efectuaron pruebas de toxicidad dérmica (351, 484) por unción en la piel de conejos de los polietilenglicoles 200, 300 y 400, cuyos resultados indicaron que estos compuestos son inocuos pues la irritación que producen es insignificante. Los efectos observados son comparables con la irritación cutánea que pueden producir otros productos utilizados comúnmente en ungüentos y cosméticos aplicados sobre la piel humana.

Una cuestión que se ha planteado ha sido para saber si los polietilenglicoles y sus derivados se degradan en el organismo a etilenglicol y ácido oxálico. Dos grupos de investigadores, el -

de Shaffer (466) y el de Mackennis (340), quienes han realizado pruebas en animales y en humanos, son categóricos a este respecto afirmando que los polietilenglicoles no se degradan a etilenglicol. Afirman que éstos son parcialmente metabolizados en el organismo, sobre todo los polietilenglicoles líquidos, pues al determinar los porcentajes de recuperación de PEG 400 se observó que la mayor parte era rápidamente excretado en la orina, siendo el resto destruido. La evidencia de éste y otros estudios (467) indica que el etilenglicol no se forma como metabolito de los polietilenglicoles, en este caso del PEG 400.

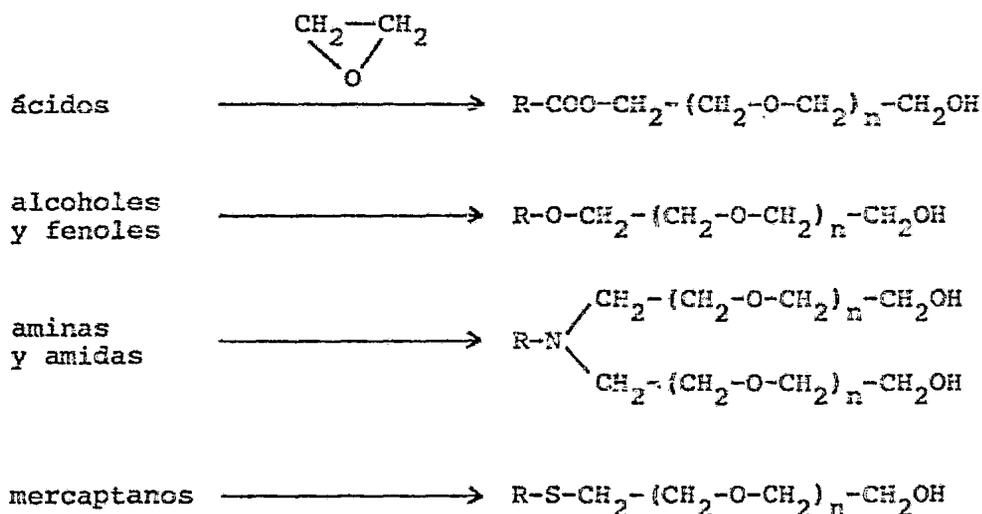
En otra serie de investigaciones (368) se determinó que tanto el etilenglicol como el dietilenglicol sí se metabolizan a ácido oxálico, y que al alcanzar la circulación dan lugar a un alto grado de acción acumulativa en el riñón humano donde provocan serias lesiones; asimismo, cuando el etilenglicol y el trietilenglicol fueron inhalados por ratas durante un período de 3 meses se presentaron efectos tóxicos provocando cambios en el índice sanguíneo y una disminución en la diuresis (16). De ahí la importancia de verificar su ausencia en los polietilenglicoles destinados a uso interno.

Por lo tanto, puede decirse que la toxicidad de los polietilenglicoles es muy baja. Sin embargo, no debe olvidarse (lo cual es una regla general en farmacia) que un cambio de excipiente puede traer consigo un cambio en la actividad y toxicidad del principio activo, surgiendo la necesidad de efectuar nuevas pruebas de inocuidad cuando se introduce un polietilenglicol en una formulación.

Derivados de los polietilenglicoles.

Las cadenas de los polietilenglicoles constituyen la parte hidrofílica de la gran mayoría de los agentes tensioactivos no iónicos actualmente utilizados, los cuales también intervienen en la fabricación de diversas formas farmacéuticas (97, 139, 200, -- 372).

Estos derivados (160, 300, 378, 379) pueden obtenerse por acción de un reactivo conveniente sobre los hidroxilos terminales de los polietilenglicoles, lo cual es posible, por ejemplo, cuando se trata de una esterificación por un ácido graso; en el caso general de la síntesis de los derivados de los polietilenglicoles, ésta se realiza en la misma forma que para los polietilenglicoles, reemplazando el etilenglicol o el dietilenglicol de partida por un reactivo que contenga una función alcohol, ácido, amina, amida o mercaptano:



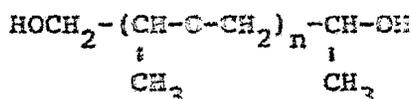
En presencia de catalizadores y bajo determinadas condiciones existe, como para los polietilenglicoles, una adición en cadena de las moléculas de óxido de etileno obteniéndose así toda una gama de agentes tensoactivos cuya estabilidad y propiedades son función: del agrupamiento hidrofóbico (el radical R representa un grupo más o menos hidrofóbico, con frecuencia una cadena grasa un poco larga), del tipo de enlace (éster, éter, amida, etc.) y del grado de polimerización, es decir, de la longitud de la cadena hidrofílica de poliéter.

Los derivados de los polietilenglicoles presentan las incompatibilidades ya citadas para éstos, a las cuales hay que añadir las que presentan los grupos hidrofóbicos. En general no son tóxicos, pero lo mencionado anteriormente a este respecto sobre los polietilenglicoles también es cierto para sus derivados tensoactivos: al introducirlos en una preparación siempre se corre el riesgo de aumentar la actividad así como la toxicidad de los principios activos; esto pudo observarse en varios estudios efectuados con el Polisorbato 60. En uno de ellos (299) se administró en emulsiones grasas por vía intravenosa a ratas y ratones sin producirles efectos tóxicos, pero al utilizar pequeñas cantidades en humanos les produjo reacciones inflamatorias en la cara y dolor epigástrico. En otro caso (337) se vio que al aplicar a ratas inyecciones subcutáneas de polisorbato 60 se indujo la formación de fibrosarcomas. Asimismo, al aplicarlo seis veces por semana en la piel de ratones se produjo una acción carcinogénica débil con formación de tumores, los cuales desaparecieron al suspender la aplicación (477).

Aunque los efectos producidos al administrar un medicamento conteniendo polietilenglicoles o algún derivado de ellos pueden no ser originados por estos compuestos, es conveniente efectuar ensayos previos con animales a fin de determinar los efectos que pudieran presentarse en el hombre.

Homólogos de los polietilenglicoles.

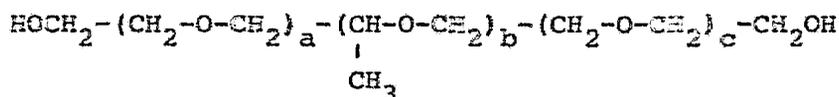
Como homólogos de los polietilenglicoles y utilizados también a escala industrial, se encuentran los polipropilenglicoles:



Estos polímeros, de los cuales existe una gran variedad según el grado de polimerización, son menos solubles en agua pero más compatibles con los aceites vegetales y las ceras que los polietilenglicoles. Además, tienen la ventaja de no presentar todas las incompatibilidades ya mencionadas para los polietilenglicoles (se cita principalmente el caso del ácido p-hidroxibenzoico, el cual parece no formar complejos con los polipropilenglicoles).

Los polipropilenglicoles por sí mismos son muy poco utilizados en farmacia; no obstante, se presentan muchas aplicaciones de sus derivados, en particular de los polímeros mixtos de óxido de etileno y de propileno conocidos con el nombre comercial de Plurónicos. Estos compuestos se obtienen por adición de moléculas de óxido de propileno sobre un polietilenglicol, lo que da origen a

La fórmula general siguiente:



Existe un gran número de estos compuestos cuyas propiedades varían con el grado de polimerización de las tres cadenas, es decir, con los valores de a, b y c. La cadena de polipropileno es hidrofóbica mientras que las dos cadenas polietilénicas son hidrofílicas; algunos de estos agentes tensoactivos presentan la ventaja de no ser espumosos (300, 378, 379).

En farmacia estos polímeros mixtos se emplean para la preparación de pomadas (320), de supositorios (382) y de diferentes tipos de dispersiones utilizadas para preparar emulsiones grasas inyectables (483). No son tóxicas pero por vía parenteral estas macromoléculas pueden aumentar la toxicidad de ciertas sustancias, como ya hemos visto. Esto ha sido demostrado por Vaille, Debray y cols. (527, 528) para el etilenglicol administrado a ratas.

Otros polímeros semejantes que también pueden citarse son los poligliceroles, los cuales se utilizan sobre todo en forma de ésteres de ácidos grasos y que son de gran utilidad en farmacia y en la industria de la alimentación por ser completamente metabolizados en el organismo a glicerol y ácido graso (40); no obstante, se tiene conocimiento sobre un caso de toxicidad subaguda por la administración oral de un éster de poliglicerol (279).

Este tipo de macromoléculas sintéticas, como habrá podido observarse, tienen un lugar primordial entre los excipientes clásicos de los medicamentos mostrando una completa evolución en el -- campo farmacéutico así como también en cosmetología y perfumería, en la industria química y de los alimentos, en la de los materiales plásticos y de caucho y en muchas otras industrias que consiguen cantidades muy importantes de estos polímeros.

TOXICIDAD DE LOS POLIMEROS QUE SE UTILIZAN EN MEDICINA Y PROFESIONES RELACIONADAS.

Se ha introducido en la medicina y profesiones relacionadas - un sinnúmero de dispositivos o artículos de diversos tipos compuestos en parte o completamente por un material polimérico. Cada año se presenta un incremento casi geométrico en el uso de estos artículos, a tal grado que hoy en día la variedad de aplicaciones aventaja a cualquier lista ordinaria. Con la selección correcta del material polimérico es posible lograr cualquier propiedad deseada y así poder fabricar artículos que cumplan con las necesidades y exigencias impuestas.

La manifiesta debilidad física del hombre ha ocasionado una búsqueda constante de prótesis para ser implantadas en el cuerpo, adquiriendo la función de órganos y tejidos inactivos. No obstante, sólo hasta hace poco las técnicas de cirugía moderna han permitido un reemplazo más o menos de rutina de muchas partes del cuerpo defectuosas y enfermas.

La función biológica del órgano o tejido a ser reemplazado -- ocasiona el uso de dispositivos prostéticos que varían de los relativamente simples tales como prótesis dentales, alfileres ortopédicos o injertos vasculares arteriales, a los muy complejos como son los corazones y riñones artificiales. Los injertos vasculares y los reemplazos de válvulas cardíacas se realizan diariamente con un alto grado de éxito, aún cuando la sustitución de órganos más complicados todavía está en la etapa de investigación. El éxito en

el reemplazo efectivo de muchos de tales órganos complejos es en su mayoría un asunto de tiempo y del empeño de investigación aplicado al problema.

Muchas de las notables hazañas médicas hechas en años recientes son el resultado del uso de materiales poliméricos entre los cuales se encuentran los plásticos, como lo demuestra el haber logrado implantar por vez primera a un ser humano un corazón artificial de poliuretano. La implantación dentro del cuerpo de diversos dispositivos prostéticos no sería posible sin los polímeros plásticos.

Una gran variedad de materiales plásticos adecuados para el reemplazo de órganos está disponible en un surtido ilimitado; además, éstos no provocan reacciones de rechazo como sucede con los homo o heteroinjertos. Los plásticos se utilizan en la manufactura de varias "partes de repuesto" que van desde los conductos lagrimales hasta las arterias, venas y válvulas cardíacas artificiales, los cuales son colocados en el cuerpo y se les deja ahí por períodos de tiempo variables; el teflón, el nylon, el dacrón y el polietileno están entre las muchas elecciones disponibles (482). Una de las más exitosas aplicaciones de los materiales plásticos ha sido la implantación de circuitos electrónicos encapsulados, como lo es el marcapaso cardíaco.

Los polímeros tienen muchos otros usos menos espectaculares pero no menos importantes en los campos de farmacología, diagnóstico y odontología así como también en la fabricación de artículos para el cuidado del paciente (jeringas, tubos de drenaje, re-

ciipientes, etc.). Estos usos ocupan, con mucho, el mayor volumen de los polímeros plásticos.

La proliferación en el uso de los polímeros para implanta---ción y para otras aplicaciones médicas (354) ha provocado que tan---to la medicina como las profesiones relacionadas con ella acepten estos artículos plásticos con mucha confianza, una confianza que tal vez no esté completamente justificada. Parte de esta acepta---ción se origina en la falta de conocimientos necesarios por parte de los farmacéuticos, clínicos y químicos de los polímeros sobre los posibles problemas con los cuales pueden encontrarse al utili---zar estos materiales; además, existe la necesidad de tener una ma---yor comunicación entre los grupos dedicados a fabricar y distri---buir artículos plásticos a la profesión médica. Este problema es enfocado claramente por Bender (49), un ingeniero consultor, en su estudio relacionado con el uso de los plásticos en cirugía y ---medicina.

Toxicidad y reacciones adversas (33).

Para estudiar la toxicidad de los materiales poliméricos es necesario dar a conocer las reacciones adversas y los problemas ---de toxicidad que se han encontrado con el uso de los polímeros en medicina y áreas afines para poner sobre aviso a quienes hacen ---uso de estos materiales de las consecuencias, desde las de menor importancia hasta las extremadamente serias, que puede tener en ---la salud del paciente si no se toman las medidas de seguridad ---

apropiadas. El conocimiento de estos problemas puede ayudar a los profesionales de la salud pública y a sus proveedores a fabricar y utilizar sólo aquellos artículos que ofrezcan una seguridad absoluta para el uso al cual se les destine.

Como ya se mencionó anteriormente, la toxicidad y las reacciones de sensibilidad tisular, tanto en animales como en el hombre, pueden tener lugar por dos rutas diferentes: 1) por contacto directo del producto o material plástico con el tejido (implantes), o 2) por contacto indirecto con éste (dispositivos de administración). Este último aspecto se tratará en la sección correspondiente a envases.

Plástico puro (sin aditivos).

Efecto directo (agudo) sobre el tejido.

Es una consecuencia biológica normal que al introducir cualquier material extraño en un tejido se produzca una reacción, aún cuando ésta no sea detectable con eficacia por los métodos analíticos disponibles; los resultados obtenidos deben ser considerados relativos, comparados con un estado normal. Este "estado normal" plantea un problema pues cada investigador puede utilizar diferentes normas de comparación.

Existe otro factor el cual es relevante con respecto a los plásticos, especialmente cuando un mismo material ha sido ensayado por más de un grupo de investigadores con resultados variables. Este factor involucra el problema de que al no existir normas para los plásticos utilizados en la práctica médica, es muy proba-

ble que el "mismo" plástico pueda no ser en realidad el mismo, -- aún cuando la diferencia no sea evidente a simple vista.

Se tienen informes apoyando la afirmación de que un material plástico puro es inerte cuando está en contacto con un tejido normal, sano, sin grietas y sin traumatismos, tal como la piel o las membranas mucosas (122, 211, 367). El uso de tejidos sintéticos - en las prendas de vestir, utilizadas durante muchos años por millones de personas y con poca incidencia de reactividad tisular, es una evidencia de esta afirmación.

Los informes disponibles que tratan sobre la sensibilidad tisular, la dermatitis u otras reacciones adversas atribuidas a un polímero puro indican que estos efectos pueden deberse a la presencia de monómeros u otros compuestos de bajo peso molecular, -- más que al polímero mismo. Un ejemplo de esto puede verse en las profesiones dental y oftálmica, donde las resinas acrílicas ya se utilizaban desde hace tiempo (y por supuesto siguen utilizándose) como dispositivos prostéticos. Por una u otra razón, en los primeros usos de las resinas acrílicas el monómero no era polimerizado completamente y esto provocaba la respuesta tisular. Los lentes de contacto habían causado problemas sólo en un pequeño número de pacientes de entre casi 5 millones de usuarios; no obstante, poco después se tuvieron informes de varios casos probados de ceguera total o casi total atribuidos a los lentes de contacto (164). Una causa probable de la ceguera es la presencia de alguna impureza química en el material plástico, la cual migra hacia la superficie del ojo.

Con respecto a la profesión dental (141), en general se cree que la producción de tumores por los materiales poliméricos es baja (362, 397, 440). Algunos individuos han desarrollado sarcomas por implantes abdominales subcutáneas de polimetacrilato de metilo; sin embargo, ninguna evidencia sobre este problema se ha observado en su aplicación dental.

Robinson (440), Mitchell (362) y cols. comentan los efectos tumorales de los materiales poliméricos, mientras que Oppenheimer y cols. (397) dan resultados concluyentes de algunos de sus estudios sobre polímeros y sus posibles efectos carcinogénicos. En general, se han presentado muy pocas dificultades por el uso de materiales acrílicos para fabricar dentaduras y de otros tipos de polímeros utilizados en aplicaciones dentales protéticas externas. Cuando se presenta irritación con frecuencia se debe a materiales monoméricos los cuales tienen mucha movilidad, aún mayor que los polímeros más pequeños.

En vista de esto, Patty (418), La Veen y Barberio (304) y Scales (456) han puesto mayor énfasis en la importancia de la eliminación de los monómeros antes de su uso médico. Se han presentado casos de respuesta tisular a varios materiales poliméricos, pero la mayoría de ellos también se deben a factores diferentes del polímero mismo. Harris (211) afirma que el producto químico polimerizado (el plástico terminado) es inerte para con el tejido y cita los estudios realizados por Schwartz (461), Morris, Hine y cols. (231), Zapp (564) y Calnan y cols. (92) para apoyar su argumento. Sin embargo, debe notarse que estos informes se basan en -

experimentos sobre la piel y no por introducción del material en algún tejido del paciente.

Se ha encontrado en numerosos casos que la introducción de un plástico puro en el tejido (en forma subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, etc.) es bien tolerada por éste, por lo menos durante periodos cortos, pero sería erróneo afirmar que no se presentará sensibilidad tisular durante periodos de tiempo prolongados. Es difícil evaluar los resultados de este tipo de investigaciones pues la reacción tóxica o la inocuidad observadas dependen de factores tales como el sitio particular de implantación, el tamaño del implante, el grado de suministro sanguíneo, el posible efecto traumático de la implantación y el tiempo de contacto con el tejido. También puede suceder que la reacción sea provocada por alguna forma de contaminación más que por el plástico en sí (317).

Algunos investigadores han supuesto que la reactividad tisular se debe al polímero puro después de un período de contacto corto con el tejido. Por ejemplo, Harrison y cols. (217) indican que el dacrón, el nylon, el orlón y el teflón producen sensibilidad tisular al ser implantados subcutáneamente en perros, siendo el nylon el menos aceptado y el teflón el material más tolerado de la serie. Por su parte, Usher y Wallace (526) encontraron que estos materiales eran poco tolerados por perros durante un período máximo de una semana. Periodos de contacto más largos con el tejido (hasta un año) pueden producir otras reacciones tisulares, dependiendo del plástico particular.

Efecto directo (prolongado) sobre el tejido.

Puesto que no se tiene ninguna evidencia concluyente en humanos de que determinado material polimérico sea el agente causante en la producción de tumores, existe una tendencia natural para -- descartar a estos materiales "inertes" como posibles carcinógenos. Sin embargo, debería ser suficiente con saber que diversos experimentos con animales han demostrado que los implantes de materiales plásticos causan respuestas las cuales pueden ser consideradas carcinogénicas (12, 13, 137, 437).

Turner (519) ha sido uno de los primeros en detectar la actividad carcinogénica de los plásticos. En 1941 reportó sus descubrimientos demostrando que varios discos de baquelita implantados en ratas daban origen a sarcomas en el sitio de la implantación. Poco después, Oppenheimer y cols. (401) observaron que el celofán colocado alrededor de los riñones de ratas durante un período de 24 meses producía tumores; el descubrimiento fue casual pues estos investigadores en realidad estaban experimentando sobre la hipertensión. Desde entonces se ha continuado el estudio con materiales plásticos observándose diversos efectos tóxicos ocasionados por ellos (21, 36, 37, 212, 213, 230, 313, 418, 553-555, 564-566).

Oppenheimer informó en 1952 (402) sus estudios con diversas películas plásticas las cuales causaban cierto porcentaje de sarcomas en los roedores examinados. Druckrey y Schmahl (149, 156) - también observaron la producción de sarcomas en ratas en el sitio

de la implantación al utilizar una película de celulosa regenerada. Estos investigadores notaron que los tumores eran producidos en -- una cepa de ratas las cuales no habfan presentado anteriormente -- una sensibilidad espontánea a la formación de sarcomas durante un período de 12 años.

En 1953, Oppenheimer y cols. (403) reportaron el ensayo de varias películas por implantación en ratones y ratas y encontraron -- la formación de tumores malignos al utilizar películas de celulosa regenerada, polietileno puro y con aditivos, cloruro de polivinilo, teflón, dacrón, poliestireno y nylon. Laskin y cols. (302) observaron la aparición de un 25% de fibrosarcomas en ratones después de la implantación de una película de metacrilato de metilo.

Un nuevo trabajo del grupo de Oppenheimer (133, 395-397) y -- los informes de Bering y cols. (54), Nothdurft (387), Hueper (244, 245, 247), Russell y cols. (453) y Bing (59) muestran claramente -- la incidencia de sarcomas cuando varios tipos de plásticos son implantados en animales; sin embargo, con frecuencia existe una controversia de magnitud considerable relativa al potencial del carácter carcinogénico de los polímeros cuando éstos son implantados en humanos, pues las reacciones pueden ser diferentes de las observadas en animales. Hueper, en estudios de implantación subcutánea de varios polímeros en cirugía cosmética, ha demostrado la aparición de tumores en ratones por el uso de diversos implantes indicando además las precauciones que deben tenerse por el uso indiscriminado de los plásticos en la práctica médica.

El análisis de los resultados obtenidos por estos investigado

res plantea dos teorías concernientes al mecanismo causante del -- cáncer por los polímeros. Un grupo minoritario, integrado princi-- palmente por Hueper (247) y Druckrey y Schmahl (149, 150), ha pro-- puesto la hipótesis de que una interacción química o fisicoquímica entre el polímero y el tejido es el factor principal causante de -- la producción de tumores, mientras que un grupo mucho mayor de in-- vestigadores formado por Oppenheimer y cols. (397), Nothdurft (387) y Russell y cols. (453) apoyan la teoría física o inespecífica de la carcinogénesis de los polímeros.

Los seguidores de la teoría química postulan varios factores tales como los grupos terminales, los radicales libres, la forma-- ción de un complejo entre el polímero y la protefina del tejido, -- los productos de degradación del polímero y/o la presencia de impu-- rezas en el plástico como posibles iniciadores en la producción de cáncer. Por otro lado, quienes proponen la teoría física señalan -- muchas sustancias químicas no relacionadas como causantes del cán-- cer, pero una sustancia específica en varias formas físicas, es de-- cir, en película, película perforada y polvo, así como el tamaño -- del implante y la tersura de éste, puede ser lo que origine el cán-- cer.

Quienes apoyan la teoría física consideran que la inducción -- de tumores por los plásticos es indirecta y debida en gran parte a una interferencia general en el crecimiento normal de la célula en la interfase entre el plástico y el tejido. Por consiguiente, es-- tos investigadores consideran que el factor crítico en la produc-- ción del cáncer es la superficie total de contacto la cual ha sido interrumpida.

Es interesante observar que las películas inductoras de tumores presentan menor tendencia a actuar en forma adversa cuando son perforadas, mientras que el polímero en polvo presenta poca o ninguna tendencia a causar tumores. Horning y Alexander (241) han observado una relación entre el tamaño del área superficial del implante y la producción del tumor, mientras que Oppenheimer y cols. (400) confirman que cuando los materiales plásticos pulverizados son implantados no parecen actuar como agentes carcinógenos.¹

Por consiguiente, resulta obvia la necesidad de realizar mucho más trabajo experimental para poder definir claramente el factor causante de la producción de tumores cuando diversos tipos de plásticos son implantados en animales.

Oppenheimer y cols. (395, 396, 398-404), en un extenso estudio sobre materiales de implante, encontraron que la forma física de éste es un factor de mayor importancia en la formación de cáncer que el material en sí. Al estudiar varias películas plásticas por implantación en ratones observaron que todas producían tumores en menos de dos años; cuando el material fue totalmente perforado ocurrió una reducción de cerca del 50% en la incidencia del tumor, y al ser implantadas en forma de esponja, fibra o polvo casi no hubo tumores. En la tabla 3 se presenta una recopilación de los resultados obtenidos en esta investigación.

¹ Debe notarse que para la misma unidad de peso del plástico, un polvo tiene mayor área superficial que una película; sin embargo, el polvo tiene un contacto interrumpido con el tejido, lo cual no sucede con la película plástica.

Tabla 3. PORCENTAJES PROMEDIO DE TUMORES MALIGNOS RESULTANTES DE LA IMPLANTACION EN RATAS DE VARIOS MATERIALES POLIMERICOS*

Material	Película continua	Película perforada	España	Fibra	Polvo
Celofán	33	18	0	0	0
Politetrafluoroetileno	23	19			0
Nylon	42	7		0	0
Poliéster	20	5		0	
Polietileno	15	15		2.5	0
Poliestireno	{ 1.0 cm	9	0		
	{ 1.5 cm	28			
	{ 2.0 cm	35			
Poliuretano	33		0		
Alcohol polivinílico			9		
Cloruro de polivinilo	24	0			
Elastómero de silicona	41				

* Número promedio de animales en cada ensayo: 50
 Número promedio de animales que sobrevivieron: 35
 Duración del experimento: 500 días

En general, hay un período mínimo de inducción, dependiendo del animal, antes del desarrollo de un tumor debido al plástico implantado; además, en este período de inducción se forma una densa envoltura fibrosa inactiva alrededor del implante. Trabajando con ratas, Oppenheimer y cols. (396) notaron que si el implante (película de poliestireno) era removido de su envoltura (bolsa o cápsula formada alrededor del implante) dentro de un período de 6 meses, no se desarrollaban tumores en las ratas, pero si el implante se mantenía en su lugar por más tiempo y luego se retiraba entonces sí se desarrollaba un tumor. No obstante, la respuesta tumoral podía ser eliminada aún después del período de 6 meses si se retiraban tanto el implante como la envoltura alrededor de éste. Es importante mencionar que con el uso de una esponja esta envoltura nunca se forma, por lo cual el tejido circundante puede crecer a través de ella sin dar lugar a la producción de cáncer.

Estos resultados indican que una vez que las células malignas han alcanzado cierto grado de alteración, la reacción no puede invertirse aún cuando sea removido el agente (plástico) causante del tumor. Nothdurft (387) señala a la envoltura que rodea al implante como un factor el cual debe tomarse en consideración en la producción del tumor; asimismo, tanto él como Turner y Bering (53, 388, 519) tienen evidencias para establecer la importancia del estado de subdivisión del material de implante. No se comprenden las razones para este efecto, pero Little sugiere una interferencia con el metabolismo normal de la célula (333).

Imai (254), trabajando con varios tipos de películas polimé-

ricas implantadas en forma subcutánea en ratas y perros, midió el espesor de la cápsula fibrosa formada alrededor del implante. En el perro, la cápsula no aumentó en espesor con el tiempo, en contraste con la de la rata donde se observó un engrosamiento gradual. No se encontró ningún tumor en los perros durante 3 años, pero en las ratas se desarrollaron 8 tumores en el mismo lapso de tiempo.

El engrosamiento de la cápsula y la supresión de la actividad metabólica juegan un papel importante en la producción del tumor, pues si el engrosamiento llega a ser mayor de 0.20-0.25 mm (engrosamiento umbral) en un período de 3-12 meses, es probable que se desarrolle un tumor en las ratas después de un período latente. Por lo tanto, existe una relación entre la producción de tumores por los materiales poliméricos y la especificidad de la especie, el tamaño del implante y la forma física de éste.

Hueper disputa la tesis de la forma física del implante como un factor determinante en la carcinogénesis y demuestra que las inyecciones o la ingestión de polímeros solubles en agua como la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico y el dextrán causan sarcomas en conejos en los tejidos donde el polímero es retenido. El considera que los factores tales como el grado de entrecruzamiento, la configuración y el peso molecular del polímero están relacionados con el carácter carcinogénico.

Little y Parkhouse (334) estudiaron en cobayos varios materiales plásticos en cuanto a su reactividad potencial, determinando que podía establecerse una relación entre el tamaño de la crig

talita en el plástico o de un relleno adicionado a él y la incidencia hacia las reacciones de formación de tumores. Emplearon métodos de difracción por rayos X para aproximar el tamaño de las cristalitas o de los rellenos. Los resultados de su estudio demostraron que las siliconas y el polietileno de baja y media densidad -- producían poca incidencia a las reacciones, mientras que otros tipos de plásticos ocasionaban respuestas mayores.

Otros investigadores competentes han puesto en duda las conclusiones de Oppenheimer y de Hueper afirmando que no todas las implantaciones de polímeros en roedores han producido tumores (283). Kydd y Sreebny (294) declaran que no se producen tumores en ratones cuando se les implanta subcutáneamente películas hechas a base de resinas epoxi, polimetacrilato de metilo y celofán. Russell y cols. (453) implantaron varios plásticos en ratas y encontraron -- una incidencia de tumor de 1.7%, la misma que aquélla para un grupo de ratas control sin implantes.

Roggendorf (446) estudió la estabilidad de varios materiales plásticos implantados en tejidos vivos y observó que entre los polímeros inestables bajo condiciones biológicas se encontraban las poliamidas, los derivados del polietileno (38, 292, 431, 436), los poliésteres, los poliuretanos y los elastómeros de silicona. Bischoff y Bryson (60, 61, 89), estudiando el problema de la carcinogénesis ocasionada por materiales extraños al cuerpo, señalan que el tejido subcutáneo humano es diferente al de los roedores, existiendo muy poca evidencia clínica en humanos (451) que apoye y explique los resultados obtenidos con estos animales. Además, los ex

perimentos realizados con animales varían en un período de unos --
cuantos años solamente, los que en el hombre pueden ser equivalen-
tes a 15-30 años.

Plástico compuesto (polímero más aditivos).

La propensión a las respuestas tóxicas tanto en animales como en humanos aumenta con aquellos materiales plásticos que requieren la presencia de otros ingredientes para impartirles una propiedad específica deseada. Por ejemplo, los catéteres internos y otros tipos de catéteres introducidos en un orificio natural del cuerpo o insertados mediante un procedimiento quirúrgico tendrán contacto con el tejido, el cual puede ser susceptible a algún constituyente lixiviado del material plástico. Son raros los informes clínicos con humanos sobre este caso, pero los resultados de diversos estudios con animales indican que la toxicidad de los constituyentes lixiviados es un problema real. Debido a esto, la buena práctica de salud pública establece que ningún artículo plástico debe estar formado por un ingrediente el cual contenga un aditivo dañino potencial que pueda ser lavado por una solución para ser administrada a un paciente.

En un caso en donde se utilizó un tubo nasogástrico hecho a base de PVC, se observó que el agente ablandador bis (2-etilhexil) ftalato era hidrolizado y extraído del plástico por el ácido clorhídrico o por las soluciones alcalinas contenidas en el estómago (148); además, el contacto prolongado del tubo con estas solucio--

nes provocó su rigidez y dificultad para removerlo. También las -
bolsas y los catéteres urinarios han aumentado la incidencia de
bacteriuria en los pacientes (23, 121).

Debido a que existen artículos plásticos que no han presenta
do efectos tóxicos bajo determinadas condiciones experimentales,
sería prudente efectuar nuevos ensayos sobre estos materiales ---
aconsejando a los fabricantes que reexaminaran sus formulaciones
para eliminar los agentes ofensivos que pudieran volverse fuentes
potenciales de peligro para los pacientes.

Consideraciones en el uso de las prótesis plásticas.

El uso de materiales sintéticos para la fabricación de próte
sis data del año de 1890, cuando Fraenkel reparó un defecto óseo
en el cráneo mediante el uso de celuloide (177). Desde entonces,
y especialmente en los últimos 15 años, se ha encontrado una va--
riedad impresionante de usos de los materiales plásticos dentro -
del cuerpo tanto para las necesidades fisiológicas como para las
cosméticas (547). La mayoría de los procedimientos quirúrgicos --
con implantaciones subsecuentes de la prótesis plástica han permu
tido la prolongación de la vida humana o han dado al paciente cier
tas formas de comodidad. En este caso, los ensayos de implanta---
ción y los de estabilidad del implante juegan un papel esencial.

Muchos problemas aún necesitan ser resueltos antes de poder
contar con un dispositivo prostético sintético ideal. Un polímero
sintético ideal para utilizarse como implante interno (injerto --
vascular) debe cumplir con los siguientes requisitos:

- a) ser químicamente inerte (no tóxico) y no producir coagulación sanguínea;
- b) no modificarse físicamente ni deteriorarse por los fluidos tisulares durante períodos de tiempo prolongados;
- c) no provocar una respuesta celular inflamatoria o de rechazo en los tejidos;
- d) no ser carcinogénico;
- e) no producir estados de alergia o de hipersensibilidad;
- f) ser capaz de resistir esfuerzos mecánicos para poder ser fácilmente rizado y torcido;
- g) poder fabricarse en la forma requerida;
- h) poder ser esterilizado;
- i) tener muy baja porosidad en la implantación, y
- j) tener muy alta porosidad en la cicatrización o permeabilidad al fibroblasto.

Para lograr los dos últimos requisitos, Wesolowski y cols. - (549) diseñaron injertos vasculares prostéticos compuestos (un núcleo de material resorbible recubierto con un polímero multifilamentoso), encontrando que estos materiales compuestos eran superiores -por lo menos en animales- al material monoplástico convencional. Resultados similares efectuados con una prótesis de dacron impregnada con gelatina han sido informados por Jordan y cols. (265).

La primera consideración para la aplicación de un polímero es saber si éste será utilizado dentro del cuerpo o externamente. El medio ambiente hidrolítico y biológico del cuerpo es muy severo e interacciona de modo desfavorable con muchos polímeros internos ocasionando una rápida disminución de sus propiedades físicas y biológicas.

No es posible asegurar a priori la respuesta que va a presentar un polímero simplemente con observar los resultados de estudios in vitro sobre su comportamiento hidrolítico u oxidativo. El material de implante debe tener las propiedades físicas adecuadas que permitan su fabricación y proporcionen las características -- funcionales del órgano o tejido al cual irá a reemplazar. Para la aplicación del implante, estos requerimientos deben mantenerse -- por períodos razonablemente largos sin la producción de reacción tisular indeseable, coagulación sanguínea, infección, alergia o -- carcinogénesis.

Williams (552), en un estudio sobre materiales de implante, señala que los siguientes factores dan origen a respuestas tisulares:

1) Reacción interfásial. La respuesta tisular más importante es sin duda de naturaleza química. En este caso, los materiales -- de implante producen reacción a través de un complejo fenómeno de corrosión (151) en el cual desempeñan papeles importantes el sitio de implante, los materiales plásticos (o sus compuestos) implantados y los efectos sistémicos que pueden originarse.

La reacción interfásial entre el material de implante y el -- tejido puede ser mínima si aquél es inerte desde el punto de vista físico y químico en tal forma que facilite la formación de una fina capa fibrosa que encapsule al implante.

El lavado de pequeñas moléculas o el transporte de fragmentos -- poliméricos así como también los efectos hemolíticos resultantes del contacto del tejido o de la sangre con el plástico, -- pueden dar por resultado síntomas que al principio no parecen es-

tar relacionados con el implante. Son ejemplos la reacción inflamatoria, el edema, las reacciones antigénicas y la pirogenicidad. Si ocurren reacciones con más frecuencia estarán asociadas con el sitio del implante. La hemólisis debida a factores de diseño del implante, la formación de coágulos debido al contacto con una superficie extraña y la necrotización de células pueden manifestarse rápidamente después de la colocación de los implantes. Los neoplasmas resultan sólo después de períodos de contacto muy largos.

2) Deterioro o desgaste mecánico. Muchos materiales poliméricos utilizados en implantes sufren desgaste por interacción consigo mismos o con los tejidos. Esta circunstancia presenta particular gravedad cuando se liberan pequeñas partículas del material - las cuales se acumulan en las proximidades del implante.

3) Movimiento del implante. El movimiento que experimentan los implantes con relación a los tejidos es otra causa de frecuentes fracasos. La solución al problema ha sido enfocada en dos formas: buscando medios que formen adhesión entre el material y los tejidos, y creando condiciones en el material de implante que faciliten el crecimiento del tejido "hacia adentro" del mismo material a través de microporos.

4) Infección a nivel del implante. Este aspecto tiene gran importancia y responde a un fenómeno donde se conjugan los siguientes factores: procesos infecciosos preexistentes en el individuo, entrada de microorganismos durante el procedimiento quirúrgico y contaminación postoperatoria, teniendo presente que el implante -

puede constituir un foco propicio para infecciones metastásicas. Es sumamente difícil poder determinar la verdadera causa de las infecciones.

5) Reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas ocasionadas por el material de implante se deben principalmente a las sustancias lixiviadas de él. Estas sustancias, además de cambiar las propiedades del polímero, pueden provocar una reacción inflamatoria como sucede con los plastificantes los cuales al contacto -- con los tejidos corporales con frecuencia causan inflamación severa local (482). El monómero no reaccionante y los productos poliméricos inutilizados pueden comportarse en forma semejante.

6) Carcinogénesis. Se considera que la subdivisión del material de implante origina la formación y deposición de sustancias provenientes del desgaste del implante, las cuales pueden interferir con el metabolismo normal de las células tisulares dando lugar a la formación de células malignas que originan el cáncer.

Es pues conveniente tomar en consideración tanto la estabilidad física como la química de un polímero bajo las condiciones -- que debe reunir el implante propuesto para una aplicación específica.

Estabilidad física. Algunos implantes soportan una carga o -- están bajo una tensión dinámica constante. Si un polímero de fuerza insuficiente es utilizado en una unión para soportar peso, su superficie puede desgastarse por una acción de rozamiento. Esto -- no solo dañaría la prótesis sino que además las partículas des--

gastadas de polímero podrían volverse núcleos para embolias o depositarse en el tejido circundante con un efecto dañino posterior. El flujo frío, característico del politetrafluoroetileno, podría afectar tal unión con una subsiguiente deformación del implante.

Estabilidad química. La pérdida de estabilidad del implante puede deberse a cambios químicos más que a cambios físicos. El medio ambiente dentro del cuerpo es muy reactivo químicamente y sus propiedades hidrolíticas se ven aumentadas por numerosos sistemas enzimáticos los cuales también pueden provocar otros cambios físicos y químicos anormales. Se ha informado de los efectos del ataque enzimático sobre varios polímeros (291), en donde fue muy marcada la degradación de las películas plásticas después de su implantación en el abdomen de perros; una buena fuerza del implante se relaciona con la capacidad de resistir un ataque hidrolítico o enzimático (315). Una lámina sólida de politetrafluoroetileno, la cual se pensó que era inatacable, fue invadida por el tejido en ratones y se hizo porosa al agua (93). En este caso, esto se debió indudablemente a una deposición incompleta de las partículas de politetrafluoroetileno durante la formación de la lámina más que a una inestabilidad hidrolítica de la resina.

También son importantes el estado físico y el carácter químico del polímero (18). El grado de cristalinidad de un polímero -- afectará la velocidad de hinchamiento en el agua, la cual por turno no estará relacionada con su hidrólisis. Para aplicaciones tales como válvulas cardíacas o injertos aórticos, los cuales requieren

un promedio de 40 millones de pulsaciones por año, es obvio que la degradación no debe ocurrir; en cambio, en el caso de los acortamientos arteriales y las suturas, el implante debe permanecer un período de tiempo bastante corto por lo cual resulta conveniente una biodegradabilidad controlada del material. Los injertos vasculares de compuestos de colágeno-fibra poliéster son ejemplo de tales implantes.

Aún después de la implantación, un material polimérico puede reunir todos los requerimientos químico, físico y biológico al ser eliminado del cuerpo. En los casos más simples, tal como sucede con los espirales intrauterinos (38), es muy común la expulsión. Sin embargo, probablemente éste es el resultado de una irritación física o mecánica.

En ciertas aplicaciones médicas fuera del cuerpo se presentan algunos de los problemas encontrados con los implantes internos, como sucede con las máquinas corazón-pulmón y los riñones artificiales. En estos casos y en las operaciones del corazón, el dispositivo prostético es realmente una desviación y la aplicación es esencialmente un implante de período corto. Para tales aplicaciones se han desarrollado las membranas poliméricas especializadas para separaciones y procesos de purificación; tales membranas tienen requerimientos de difusión especiales además de las propiedades necesarias comunes a todos los implantes.

Contaminantes.

Los polímeros raramente son entidades químicamente puras ---

pues generalmente está presente una variedad de otros materiales introducidos durante el proceso de polimerización o añadidos deliberadamente. Estos incluyen fragmentos de catalizadores, radicales libres entrampados, rellenos, inhibidores, lubricantes, estabilizantes del calor y la luz, antioxidantes, plastificantes, productos de degradación, colorantes y agentes conservadores así como pequeñas cantidades de monómero residual. Todos éstos pueden tener efectos importantes, especialmente sobre las reacciones tisulares, aún cuando algunos estén presentes sólo en cantidades mínimas (partes por millón o menos).

Las clases de contaminantes presentes en los polímeros son una función del modo de preparación y del uso al que se destinen. Las técnicas catalíticas de polimerización hacen posible la formación de polímeros con grandes variaciones no sólo en su peso molecular y ramificaciones sino también en la configuración. Por ejemplo, si un polímero dado es sindiotáctico, isotáctico o atáctico puede tener un efecto importante sobre su última función en una aplicación médica, pudiendo modificar seriamente la compatibilidad biológica del material hacia el tejido con el cual entre en contacto.

La contaminación de los polímeros posterior a su fabricación también puede ser de importancia con respecto a su función médica pues las propiedades de superficie de los polímeros pueden verse afectadas por el uso de lubricantes del molde o aceites para máquina, por la oxidación de la superficie y por la densa deposición de material extraño particulado. La interfase en la superfi-

cie del polímero es extremadamente importante pues ésta es la superficie que estará en contacto con la sangre y el tejido; por esta razón, debe tenerse mucho cuidado en conservar cuanto sea posible la superficie del instrumental médico libre de material extraño (134).

Esterilización.

Puesto que uno de los requisitos en cualquier procedimiento quirúrgico es evitar la infección, todo implante debe poder esterilizarse (como también los diversos artículos plásticos destinados para aplicaciones médicas). El método preferido es la esterilización por vapor a 120-140°C, pero algunos plásticos no pueden tolerar esto debido a su baja temperatura de ablandamiento. En ese caso está indicada la esterilización por medios químicos utilizando sustancias como el óxido de etileno gaseoso o compuestos cuaternarios de amonio. Sin embargo, tal esterilización puede dar por resultado un polímero con una superficie u otras propiedades físicas alteradas ya que muchas sustancias químicas reaccionan con o son absorbidas por el polímero. Se sabe que los elastómeros absorben el óxido de etileno (39, 449). También se ha observado un incremento en la velocidad de hemólisis en experimentos realizados con perros debido a plásticos esterilizados con esta sustancia.

Además, el peligro de absorción y liberación del material esterilizante dentro del cuerpo es un factor que no puede pasarse por alto, debiendo prevenirse para poder eliminar el óxido de etileno

leno u otro agente de esterilización.

La esterilización de plásticos también puede lograrse por radiación de alta energía. Se requieren dosis de 2-3 Mrads para la destrucción completa de esporas como las de *Clostridium tetani* -- (374). Sin embargo, esta dosis se acerca al nivel de energía al cual puede ocurrir la degradación del polímero con un monómero resultante y fragmentos de bajo peso molecular o con un enlace cruzado y la consiguiente alteración indeseable en las propiedades físicas del plástico.

Prótesis vasculares.

El éxito general de los procedimientos quirúrgicos en el reemplazo de segmentos de aortas y arterias periféricas dañadas o defectuosas mediante el uso de homoinjertos, pronto hizo evidente que el reemplazo con estos homoinjertos o aún con heteroinjertos no cubría las necesidades previas debido a la restringida disponibilidad de órganos humanos para trasplantes. Así, fue muy natural para el cirujano recurrir a varios de los materiales poliméricos disponibles para utilizarlos como reemplazos vasculares sintéticos.

La mayor parte de las experiencias clínicas en animales y humanos con relación a las prótesis sintéticas ha ocurrido dentro de los últimos 7 u 8 años. Desde 1957, los dos materiales plásticos más utilizados para injertos sintéticos han sido el dacrón y el teflón; no obstante, el nylon, el orlón, el polietileno y el polipropileno tuvieron éxito en un principio.

El éxito de los reemplazos aórticos con estos materiales sintéticos (ésto es, con el nylon, el orlón, el dacrón y el teflón) - fue menor cuando se utilizaron como sustitutos de arterias que de vasos periféricos. Los factores críticos causantes de las fallas - en las arterias fueron sus diámetros relativamente pequeños, su -- gran longitud y el entrecruzamiento en las áreas de flexión.

Existe un acuerdo general en cuanto a las fallas que presen-- tan los vasos menores de 5 mm de diámetro; lo más probable es que estas fallas se deban a la propensión para formarse trombos dentro de los vasos. Harrison (216, 218) encontró en sus investigaciones que ese era el caso con el nylon, el dacrón, el orlón y el teflón; Dale y su grupo (130, 131) y Cate (98) confirman este hecho.

Hay cierta controversia en cuanto al factor o factores reales causantes de la inducción a la formación de trombos en los vasos - sintéticos (88, 314). Se ha pensado que el cambio en la velocidad del flujo sanguíneo así como la turbulencia del flujo debidos al - injerto sintético influyen en la formación de los trombos (154). Szilagyi (503) establece que esta formación posiblemente se debe a la falta de reactividad del material plástico particular, motivo - por el cual se retrasa la arteriogénesis y el interior de la arte-- ria no se adhiere firmemente al vaso sintético. Phillips y cols. - (427) señalan tanto el flujo turbulento como la teoría de la no -- reactividad como los causantes de los trombos; además, postulan -- que la trombosis es una consecuencia directa de un cuerpo extraño, especialmente si ese cuerpo es relativamente no poroso. Estos in-- vestigadores encontraron en su estudio que el teflón en forma teje

da causaba mayor grado de formación de trombos que el material hi lado. Este último, más poroso que la forma tejida, permitía al te ji do fibroso invadir los intersticios de la fibra resultando en - una mayor adherencia del revestimiento de fibrina en el vaso. --- Otros investigadores también han señalado la importancia de la po rosidad con respecto a los materiales sintéticos utilizados como sustitutos vasculares (154, 156, 284, 548).

Diversos informes dan a conocer los problemas ocasionados -- con los catéteres internos, en su mayoría de cloruro de polivini- lo (206, 209, 298, 425, 505). Bansmer y cols. (43) informan de va rias complicaciones producidas cuando estos catéteres han sido co locados en la vena cava inferior. Algunas de las complicaciones - fueron trombosis local, trombosis con embolia, trombosis supurati va con septicemia y necrosis en el sitio de contacto con el caté- ter, lo cual está expuesto además a infección bacteriana. Derrick (142), experimentando con animales, afirma que los catéteres in- tra-aórticos originan trombosis y embolia en áreas vitales si se dejan durante un período de tiempo prolongado (332).

Todos estos informes dan una idea general de los graves pro- blemas que se presentan por el uso de catéteres plásticos inter- nos; sin embargo, las verdaderas causas de infección aún no están bien claras.

Puede decirse que las condiciones biogénéticas alteran las - propiedades físicas de los materiales sintéticos, aún cuando toda vía queda mucho por hacerse para explicar el mecanismo real de ta les cambios físicos. Se ha demostrado que los compuestos poliméri ci

cos polares como el nylon y el orlón presentan mayores cambios en sus propiedades físicas que los compuestos no polares como el teflón, después de un contacto prolongado con el tejido.

Se ha medido la resistencia a la tensión de varios polímeros sintéticos antes y después de su implantación en tejidos; estas medidas indican la pérdida en la fuerza de estiramiento del polímero debido a una degradación al estar en contacto con la sangre. Los poliuretanos (360) son ejemplo de polímeros que se degradan razonablemente rápido dentro del cuerpo. El nylon es degradado por la sangre y pierde hasta el 80% de su fuerza de estiramiento original antes de ser protegido de una degradación posterior por el tejido fibroso formado alrededor de él (218); otros materiales también cambian significativamente, aunque en grados variables.

La tabla 4 muestra la pérdida en % de la resistencia a la tensión de varias fibras sintéticas después de su implantación en las aortas de perros (155).

Los datos parecen indicar que la pérdida de fuerza de un polímero está relacionada con la cantidad de fluido tisular absorbido por él, indicado también por la medición del espesor de la fibrina encontrada revistiendo al implante. Esto ha motivado a algunos investigadores a considerar las propiedades elásticas como un factor crítico al tomar una decisión para utilizar un material sintético específico como sustituto vascular. Sin embargo, la evidencia disponible indica que se da poco énfasis a la resistencia del polímero a la tensión como un factor importante en el éxito o fracaso de los injertos (123); un estudio realizado por Newton y

Tabla 4. CAMBIO EN LA RESISTENCIA A LA TENSION
DE VARIAS FIBRAS SINTETICAS DESPUES DE SU IMPLANTACION EN LAS
AORTAS DE PERROS

Materiales	Días de implantación	% de pérdida en la resistencia
Nylon	761 1,073	74.6 80.7
Poliéster	780	11.4
Fibra acrílica	670 735	1.0 23.8
Politetrafluoroetileno	677 675	5.3 7.0

cols. (383) aparentemente confirma este hecho.

En sus estudios in vivo, estos investigadores notaron que varios sustitutos arteriales presentaban propiedades elásticas diferentes durante un período de 6 meses, al cabo del cual todos ellos tendían a endurecerse y a alcanzar un valor constante de elasticidad. Concluyeron que este valor constante se debía a la cicatrización del tejido dentro del sustituto arterial implantado.

Como ya se mencionó anteriormente, se obtienen mejores resultados al injertar vasos con diámetros mayores de 5 mm que al utilizar vasos de menor diámetro; no obstante, varios investigadores han observado que los homoinjertos demuestran ser más eficaces -- que los materiales sintéticos después de una operación en la cual los injertos quirúrgicos han sido realizados sobre vasos muy pe-- queños colocados por debajo del ligamento inguinal. Irvine y cols. (256) señalan que ésto ocurrió en un estudio con 95 pacientes --- quienes experimentaron un total de 106 tratamientos femoropopliteales con tubos de paso. Cockett y Maurice (112), al estudiar duranante 9 años sobre la cirugía arterial directa a causa de cojeco e isquemia de piernas, concluyen que los materiales sintéticos no - están funcionando al nivel de los homoinjertos u otras técnicas - quirúrgicas en donde no se utilizan materiales sintéticos.

Es obvio que para implantar tanto vasos grandes como peque-- ños debe tomarse en cuenta otros factores los cuales pueden dar - lugar al éxito o fracaso de los injertos sintéticos. A este res-- pecto cabe señalar que Wesolowski y cols. (549) han contribuido - mucho a las técnicas de cirugía y al conocimiento relacionado con

los reemplazos vascular y tisular.

La habilidad de los cirujanos ha hecho posible el reemplazo de válvulas cardíacas defectuosas en humanos. Desafortunadamente, los estudios con perros y humanos han revelado tasas de supervivencia no tan alentadoras como se había pronosticado inicialmente. El más serio inconveniente con las válvulas sintéticas ha sido la severidad de los trombos formados sobre la válvula, como es el caso de anemia hemolítica en un niño al haberle reemplazado la válvula aórtica por un dispositivo prostético de teflón (363). En este mismo estudio se observó que el uso de suturas de poliéster está asociado con turbulencia intracardiaca localizada, pudiendo llegar a causar daño severo en las células rojas.

Frater y Ellis (179), Kolff y cols. (286) y Muller y cols. (370) han estudiado el problema de la formación de trombos sobre la válvula implantada, y al igual que Gott y cols. (196), señalan la importancia de la carga eléctrica del material plástico (carga positiva en comparación con la carga negativa de las partículas sanguíneas). Ellos encontraron que esta carga puede reducirse o eliminarse recubriendo la válvula con grafito coloidal. El recubrimiento da origen a la formación de una superficie extremadamente suave la cual aparentemente hace desaparecer, o por lo menos reduce la carga positiva, disminuyendo así la incidencia de trombosis.

Hasta la fecha, estos investigadores han podido recubrir policarbonato, cloruro de polivinilo y metacrilato de metilo; sus resultados parecen alentadores. No obstante, por el momento no puede hacerse una predicción segura con respecto a la actividad carcino-

génica o no carcinogénica de un polímero ya que el éxito o el fracaso final de una implantación debe esperar estudios a largo plazo tanto en animales como en humanos. El cirujano debe apreciar los beneficios de la implantación para salvar o prolongar la vida aún en contra del posible riesgo involucrado.

Prótesis subcutáneas.

Los estudios con materiales poliméricos utilizados para fabricar prótesis subcutáneas han sido efectuados por Brown y cols. (85), quienes señalan como característica importante de estos materiales que deben ser inertes aunque compatibles con los procesos fisiológicos, no debiendo provocar inflamación o neoplasmas. Agregan además algunas condiciones físicas como densidad, dureza y flexibilidad, las cuales deben ser semejantes a las del tejido reemplazado.

Es necesario tener presente que la compatibilidad entre el material de implante y el tejido vivo no necesariamente implica que aquél deba ser por completo inerte; en realidad debe existir una determinada "interacción" entre ambos medios si es que los componentes de los tejidos vivos han de fijarse y crecer sobre la superficie del material de implante.

La cirugía reconstructiva sobre o cerca de la superficie de las deformaciones, ya sean de nacimiento o producidas por alguna enfermedad, accidente, etc., ha reintegrado a muchos pacientes a una forma normal de vida. Los materiales sintéticos han sido utilizados en este tipo de cirugía con diferentes grados de éxito, y a

igual que con otros implantes plásticos se han presentado verdaderos problemas los cuales han llevado al reemplazo del implante original o al completo fracaso después de períodos de tiempo variables.

Es así como la cirugía plástica pectoral ganó popularidad debido a la posibilidad de curar el trastorno psíquico ocasionado por los pectorales hipoplásicos reales o imaginarios. Aún cuando la aceptación cosmética puede lograrse por el uso de implantes plásticos debajo del pecho, el material se vuelve duro gradualmente perdiendo su elasticidad inicial (268, 281). El implante también puede contraerse o "moverse" de su posición original provocando así un trastorno psíquico adicional. Hamit (268) enumera varias complicaciones que resultan de la cirugía plástica pectoral, tales como infección, desecación en el sitio del implante, incremento en la dureza del material plástico, trastornos en la función pectoral y en la apariencia, flujo de los senos y posibles efectos carcinogénicos del material plástico implantado. Hasta ahora, la esponja de polivinilo ha presentado el mayor número de fallas y se espera que los materiales más nuevos tales como los elastómeros de silicona y los poliuretanos puedan ser más adecuados.

Harris (215) encuentra muy adecuado un tipo especial de poliuretano, señalando que de su conocimiento sobre 8,000 casos de cirugía plástica pectoral en humanos, no se presentó ningún caso de cáncer debido al implante plástico. Sin embargo, en un estudio posterior se encontraron tres sarcomas al efectuar 103 implantes.

Se han realizado procedimientos reconstructivos sobre la ca-

ra y otras partes superficiales del cuerpo, los cuales en algunos casos han tenido un éxito asombroso (268). No obstante, aunque -- los resultados iniciales hayan sido favorables debe tomarse en -- consideración su uso a largo plazo y las complicaciones que siempre surgen al utilizar un material extraño al tejido.

Adhesivos sintéticos.

Existen grandes ventajas por el uso de materiales adhesivos los cuales pueden sustituir al clavo, la grapa, el yeso y otros -- materiales utilizados como medios para cerrar o mantener unidos -- los segmentos de tejido o hueso. En cirugía se ha logrado un gran progreso en este sentido en los últimos años con la introducción de los materiales poliméricos los cuales, utilizados en determinada forma, pueden volverse un adhesivo firme para el tejido (58).

En 1958, Manderino y Salvatore (344) pudieron restaurar huesos rotos con el uso del poliuretano el cual actuaba como un agente adhesivo bastante fuerte reparando la rotura en un período de tiempo muy corto; desde entonces se ha hecho un uso considerable de este material para el mismo propósito (343, 432, 454). Para algunos, el poliuretano es considerado como un "pegamento de huesos" pero otros no están muy convencidos de este hecho (341). Hasta el momento no se han tenido informes de reacciones tisulares bien de finidas atribuidas al polímero, pero debe transcurrir el tiempo -- suficiente antes de poder hacer una completa evaluación.

Un gran número de materiales adhesivos sintéticos ha sido -- producido desde hace poco tiempo, pero en su mayoría éstos han te

nido poco empleo en la práctica médica ya que por una u otra razón son bastante nocivos al tejido. En 1959, Coover y cols. (118) demostraron las raras propiedades adhesivas de los polímeros del 2-alquil cianoacrilato, siendo su principal propiedad que el monómero (en estado líquido) polimeriza cuando se distribuye entre dos superficies y se le oprime. El cambio de un estado líquido a uno sólido (como es el caso de este adhesivo) tiene lugar con un cambio pequeño a aún sin haber cambio en su volumen, realizando la propiedad adhesiva. Los ensayos quirúrgicos experimentales, en particular para la reparación de vasos sanguíneos, han sido realizados por varios investigadores utilizando el monómero antes mencionado (64, 94, 375). En general, la mayoría de los investigadores ha observado pocas respuestas tisulares, pero debe hacerse una advertencia con respecto a estos agentes adhesivos pues parece haber algunas diferencias en el material cuando éste es comprado de diferentes proveedores.

Lewers y cols. (328) han demostrado que ciertos adhesivos sintéticos tienen efectos tóxicos distintos. Por ejemplo, al experimentar con animales encontraron que tanto el monómero como el polímero producían la muerte cuando eran inyectados en el hígado y en la cavidad peritoneal. Sultzhenko (498) hizo la aplicación tópica diaria de un adhesivo formado por estireno o una mezcla de resina epoxi-estireno (1:1) en la piel de cobayo durante 2-3 semanas y demostró que las propiedades irritantes y tóxicas observadas al utilizar estos materiales se debían a los monómeros, disolventes y otros componentes al penetrar las membranas semipermea-

bles . El mecanismo biológico que produjo la muerte aún no ha sido aclarado, pero no debe eliminarse la posibilidad de que se presente una reacción cancerígena.

Estos investigadores hacen referencia a un informe (562) en el cual se cita la siguiente declaración: "El uso clínico del celofán, del polietileno o de cualquier otro material plástico lleva consigo la necesidad urgente de conocer las características químicas y físicas del producto a ser utilizado". Lewers y cols. (328) señalan que esta declaración es verdadera con los adhesivos sintéticos, como también debería serlo para todos y cada uno de los materiales poliméricos utilizados por el hombre.

Problemas originados durante la fabricación de los polímeros.

Las membranas serosas de los seres humanos (pulmón, peritoneo, etc.) también pueden verse afectadas por los materiales poliméricos o sus monómeros y aditivos. Han aparecido varios informes comentando la toxicidad de diversos polímeros y de los aditivos utilizados para fabricar un producto plástico (166, 212, 213, 329, 445, 553, 555). En su mayoría estos informes tratan sobre los problemas de salud industrial en relación al proceso de fabricación de un material plástico, ya que muchas de las sustancias utilizadas en la síntesis de un polímero pueden ser altamente tóxicas para el trabajador (105) si no se tiene el cuidado apropiado para proteger su salud.

Se ha presentado un gran problema de contaminación con el cloruro de vinilo al ser inhalado en forma de polvo durante la fi

bricación del FVC, produciendo una afección respiratoria crónica conocida con el nombre de neumoconiosis (502); un problema semejante se presenta con los poliuretanos (115). Anthoine (15) comenta la patología respiratoria ocasionada por los polímeros sintéticos, uno de los cuales es la polivinilpirrolidona. Esta produce sarcomas celulares en ratas y en el hombre origina insuficiencia respiratoria y cambios histológicos en los riñones y el hígado debidos a su infiltración en la piel, ocasionando la tesaurismosis cutánea conocida con el nombre de "Enfermedad de Dupont-Lachapelle" (45, 114, 248, 323, 337, 413, 507). A pesar de los efectos observados, no se ha confirmado que la polivinilpirrolidona sea carcinogénica para el hombre.

La dermatosis es una afección muy común ocasionada por el contacto con los materiales poliméricos. Mirzoyan (361) da los resultados de su estudio sobre las condiciones de trabajo en la polimerización del caucho sintético; los operadores, plomeros y técnicos laboratoristas que están en contacto con la materia prima y los productos fabricados se han visto afectados por ellos. El aire, particularmente durante las operaciones de carga y mezcla, contiene α -metilestireno, dodecilmercaptano y 1,3-butadieno en cantidades que exceden las concentraciones máximas permisibles.

En otro estudio (257) se comentan las condiciones de salud de los trabajadores durante el procesado de poliestireno, polietileno, cloruro de polivinilo, polipropileno, resinas fenólicas y amino resinas. Se observó la diversa y extensa patología de la piel, los órganos internos y el sistema nervioso, encontrándose

reacciones alérgicas en el 68% de los trabajadores. La acción sensibilizante de los polímeros fue confirmada por pruebas alergológicas y cutáneas, coagulación de leucocitos y sedimentación de eritrocitos. La etiología de los cambios patogenéticos se origina en la acción irritante, tóxica y sensibilizante de los materiales plásticos.

Djuric (146) describe cuantitativamente quince de los materiales plásticos más comunes con respecto a su toxicología y su efecto en los seres humanos: alergia y dermatitis (baquelita) (487), edema pulmonar (uretanos), osteolisis (cloruro de polivinilo), eczema cutáneo (resinas epoxi), etc., identificando además las sustancias tóxicas individuales presentes como productos de descomposición de los plásticos. Por su parte, Volkova (539) realizó un estudio bastante completo sobre los aspectos higiénicos durante la fabricación y procesado de los materiales poliméricos sintéticos y las enfermedades ocupacionales que pueden originarse, estableciendo normas y concentraciones máximas permisibles y las medidas convenientes para prevenir envenenamientos provocados por los componentes tóxicos que se liberan.

Aunque la dermatosis la originan casi siempre los polímeros sintéticos, se ha reportado un caso en el cual se presenta esta afección por el contacto con plásticos hechos a base de un éster de celulosa (266). La acroosteolisis ocupacional es una enfermedad no común en la cual las personas afectadas presentan lesiones cutáneas esclerodérmicas y defectos óseos asintomáticos en las extremidades. Esta enfermedad se presenta únicamente en los trabaja

dores de la industria de los plásticos, específicamente en aquellos dedicados a la producción de cloruro de polivinilo a partir de su monómero. La incidencia de la enfermedad es desconocida pero se cree que afecta más o menos al 3% de los trabajadores (214, 347, 357, 556).

Las siliconas son otros materiales poliméricos los cuales, por inyección en los tejidos, pueden producir reacciones granulomatosas. Esto ha sido reportado por varios investigadores (158, 373, 386, 501) quienes, al administrar silicona líquida en la piel para propósitos cosméticos, observaron cambios cutáneos así como la producción de mastitis granulomatosa y edema pulmonar.

Varios investigadores, en particular Garb (184), Scholtz (459), Sulzberger y Witten (499) y Hall-Smith (207), señalan que las películas plásticas ayudan a la absorción percutánea de varios fármacos tópicos pero al mismo tiempo disminuyen su concentración efectiva. La falta de conocimiento sobre la influencia que pueden tener estos materiales poliméricos en las propiedades físicas y químicas de los fármacos con respecto a su absorción, velocidad de penetración y difusión dentro de la piel puede llegar a ocasionar reacciones tóxicas o adversas inesperadas. La administración oral a ratas y ratones de extractos obtenidos de una película de polipropileno originó en la rata una leve alteración en el peso relativo del hígado, mientras que los ratones mostraron leves cambios en el peso corporal y en los reflejos condicionados (270). Asimismo, en otro informe (540) se indica la producción de hipomelanosis debido al antioxidante de una película de polietileno.

Vickers y Fritsch (535) han documentado este problema con varios casos donde la nafazolina fue el fármaco de prueba y el cloruro de polivinilideno la película plástica. Ellos hacen una advertencia señalando que el gran incremento en la absorción percutánea debido a la oclusión de la película puede inducir a los químicos farmacéuticos a tratar de aumentar la efectividad de las preparaciones tópicas elevando la concentración de los principios activos con posibles consecuencias serias o aún desastrosas.

Como habrá podido observarse, son múltiples y muy variadas las complicaciones que surgen por la introducción indiscriminada en el cuerpo de estos materiales poliméricos a través de las vías respiratoria, oral o cutánea; ésto debe evitarse para prevenir problemas de toxicidad aún más graves.

El problema de toxicidad de los polímeros plásticos es de tal magnitud que ya no puede considerarse como un riesgo "incidental" tomando en cuenta su uso siempre creciente en todas las fases de la práctica médica. La buena práctica de salud pública requiere poner mucho énfasis tanto en las medidas para prevenir el peligro potencial de convertirse en una seria realidad como para combatir el daño una vez que éste ha ocurrido.

6. TOXICIDAD DE LOS POLIMEROS QUE SE UTILIZAN EN LA INDUSTRIA COSMETICA.

En el campo de la cosmetología se ha logrado un gran progreso en el estudio de las macromoléculas proteicas durante los últimos treinta años. Ahora los cosmetólogos conocen bien la composición del sitio del cuerpo sobre el cual van a aplicar estos polímeros, comenzando por conocer el papel de los agentes externos benéficos o nocivos. En consecuencia, ellos elaboran sus propias formulaciones con un rigor que aumenta y seguirá aumentando cada vez más a medida que los conocimientos se desarrollan en este campo, lo cual ha dado lugar a que la Cosmetología ya sea considerada como una ciencia (101).

Si el sitio de aplicación del producto cosmético, esto es, la piel o el cabello, tiene una constitución macromolecular (debe saberse que el cabello así como las uñas contienen queratina, mientras que la dermis está formada por colágeno), esta industria ha recurrido, en relación a sus formulaciones, a otras macromoléculas más fáciles de estudiar y de reproducir como son las que resultan del enlace repetido un gran número de veces de un mismo monómero o, como máximo en los copolímeros, de dos y eventualmente tres unidades monoméricas. Estos altos polímeros, ya sean naturales u obtenidos por síntesis, son cada vez más utilizados en la industria cosmética. Evidentemente, los derivados celulósicos han sido los primeros en preferencia, sobre todo los hidrosolubles, siguiéndoles el almidón y sus derivados.

Posteriormente han hecho su aparición numerosos productos sin

téticos entre los que se encuentran los polímeros de oximetileno, de oxietileno, de lactonas y glicoles diversos así como también los derivados polivinílicos, en particular los de la vinilpirrolidona. En fin, existe toda una gama de productos dependientes de la síntesis orgánica, específicamente de un producto de partida que fue y sigue siendo uno de los más comunes: el acetileno.

Se recurre con más frecuencia a los compuestos macromoleculares los cuales cada vez son más numerosos. La cosmetología tiene sus normas para determinar la viscosidad, los pesos moleculares, la distribución de las grandes moléculas dentro de un producto -- (lo cual puede modificar considerablemente sus propiedades), los fenómenos de hinchamiento, de solubilidad y de plasticidad; el papel que juegan las interacciones macromoleculares ejercidas entre las moléculas para dar ciertas características de solubilidad o de consistencia al material, o las que se ejercen entre el producto utilizado y el lugar sobre el cual es aplicado, es decir, la piel (incluyendo el área periocular) o el cabello.

Son de gran interés todos estos fenómenos de interacciones moleculares sin olvidar los estudios de toxicidad de los productos polimerizados, o mejor dicho de ciertos polímeros que pueden ser tóxicos, pero sobre todo de las impurezas que ellos pueden -- contener. Impurezas que pueden resultar de los métodos de polimerización o de las reacciones de degradación y que necesitan ser -- evaluadas en forma muy precisa, para lo cual hay que recurrir a -- técnicas tan sutiles como son la espectroscopía (desde el ultravioleta hasta el infrarrojo) y la cromatografía, así como a los -- análisis instrumentales más variados.

Polímeros utilizados como excipientes.

Celulosa y sus derivados (534).

La celulosa es un alto polímero natural fácilmente aislado - en estado prácticamente puro. La transformación de ésta en derivados celulósicos por reacción química aumenta su utilidad al mismo tiempo que modifica sus propiedades.

La celulosa es un polímero lineal constituido por unidades - de glucosa anhidra unidas por enlaces glucosídicos. La unidad de glucosa anhidra contiene tres grupos hidroxilo reactivos; estos - grupos no son fácilmente atacados por los reactivos químicos pues la celulosa es un polímero con zonas cristalinas. Las fuerzas de atracción entre las cadenas en la celulosa cristalina se deben a los enlaces hidrógeno formados en los grupos hidroxilo; estas --- fuerzas son lo suficientemente elevadas como para impedir la disolución de la celulosa en el agua.

Los derivados celulósicos solubles en agua por lo general se encuentran libres en forma de polvo y se disuelven fácilmente en ella. Este tipo de polisacáridos dan productos no gelificantes lo cual significa que, contrariamente al agar-agar, la gelatina y -- las carrageninas, no forman un gel al disolverse en el agua. Algunos derivados celulósicos son la excepción de la regla ya que -- pueden dar geles o algunas veces precipitarse de la solución al - aumentar la temperatura.

En la mayoría de los productos en los cuales se utiliza un -

derivado celulósico se aprovecha una combinación de sus propiedades. En los champúes, por ejemplo, los derivados no iónicos se utilizan no sólo para espesar el producto fabricado sino también para mejorar la estabilidad de la espuma y la detergencia. En las cremas cosméticas y las lociones, algunos de estos derivados aumentan la viscosidad mientras que otros estabilizan la emulsión. La adición de un espesante celulósico a una pasta dentífrica le confiere una consistencia adecuada facilitando al mismo tiempo la suspensión de los pigmentos y abrasivos. Un problema que puede presentarse es que la pasta dentífrica irrite la mucosa bucal corriendo también el riesgo de ser ingerida. En este caso es necesario examinar la irritación producida y los problemas de toxicidad resultantes de una ingestión por vía oral.

En general, los derivados de alta viscosidad son utilizados para espesar, suspender, estabilizar y retener el agua; en cambio, los de baja viscosidad son útiles como filmógenos y aglutinantes.

La carboximetilcelulosa es aniónica mientras que todos los demás derivados de la celulosa son no iónicos; éstos presentan una excelente compatibilidad con una gran variedad de productos. La mayoría de los éteres celulósicos forman, por disolución en agua, soluciones cristalinas y viscosas. La incompatibilidad se manifiesta por la aparición de turbidez o por la pérdida de viscosidad de tal solución. En ese caso es aconsejable elegir un derivado con una viscosidad más baja el cual tendrá, en razón de su cadena celulósica más corta, una mayor compatibilidad. Para obtener una acción óptima de estos derivados primero hay que disol-

verlos en agua y después añadir los demás ingredientes.

Aunque los éteres celulósicos resisten mejor el ataque microbiológico que la mayoría de las gomas solubles en agua, no están a salvo de sufrir una degradación. En el ataque microbiológico se presenta una hidrólisis del enlace glucosídico, catalizada por -- unas enzimas. Esta reacción escinde la cadena celulósica dando en primer lugar polímeros de bajo grado de polimerización y finalmente azúcares. En la práctica este efecto se hace evidente por una disminución en la viscosidad de las soluciones.

La resistencia al ataque microbiológico parece ser función - del grado de polimerización así como también de la uniformidad de sustitución de los hidroxilos sobre las unidades de glucosa anhidra de la molécula de celulosa. Los derivados celulósicos pueden ser fácilmente protegidos contra la degradación por los microorganismos y las enzimas elaboradas por ellos. Se dispone de un gran número de antisépticos que impiden la degradación de estos productos y cuyo empleo siempre se recomienda cuando las soluciones conteniendo éteres celulósicos deben ser conservadas durante largo - tiempo.

La molécula de celulosa con sus tres grupos hidroxilo reactivos por unidad de glucosa anhidra ha permitido a la industria cosmética desarrollar toda una gama de derivados con propiedades específicas. Estos son añadidos en pequeñas cantidades para la mayoría de las aplicaciones y, lo que es bastante sorprendente, tienen una enorme influencia sobre propiedades fundamentales tales - como el flujo, la consistencia y la estabilidad de los productos cosméticos.

La celulosa es uno de los primeros materiales que ha servido para la fabricación de artículos hechos a base de material plástico. Estos productos plásticos, los cuales son incoloros, no eran entonces solubles en agua pero una búsqueda constante ha conducido a tratar de elaborar nuevos éteres celulósicos, pero esta vez solubles en agua. Nuevos derivados de la celulosa se encuentran constantemente en desarrollo.

Gomas (79).

Las gomas, bajo su forma natural o modificada, son consumidas industrialmente en cantidades muy grandes; en lo que respecta a las carrageninas, su producción anual es superior a 5,000 toneladas, habiéndose triplicado en diez años. La gran utilización de las gomas se debe a su bajo precio y a las pequeñas cantidades a emplear para lograr el fin deseado: gelificación, viscosidad y estabilización, entre otros.

El término goma se aplica en forma general a los polisacáridos extraídos de las plantas; son productos dispersibles en agua fría o caliente dando origen a soluciones o dispersiones viscosas o gelificadas. Las gomas más comúnmente utilizadas se extraen de plantas y de algas, pudiendo también provenir de exudados (como en el caso de la goma arábiga) y de las reservas glucosídicas de ciertos granos (gomas guar y de algarroba) o formar parte de las paredes celulares de las plantas; este es el caso de la pectina en los frutos y de las carrageninas en ciertos tipos de algas rojas. Todas estas gomas están formadas por cadenas más o menos la-

gas de azúcares neutros (guar, algarroba, almidón), ácidos (alginatos, goma arábiga) o sulfatados (carrageninas).

En general, las gomas se extraen de su medio en agua caliente y después son recuperadas por evaporación del agua o por precipitación. Las propiedades coloidales de estas gomas varían con su estructura propia (ramificaciones, grado de polimerización) y con las fuerzas debidas a los enlaces hidrógeno presentes en el interior de la molécula; asimismo, varían con las fuerzas ejercidas entre las moléculas mismas y entre éstas y el disolvente. Las propiedades también pueden variar debido a la presencia de cuerpos extraños, por ejemplo, de electrolitos los cuales favorecen la gelificación de las carrageninas.

El mercado más amplio de estos polímeros se sitúa actualmente en el campo alimentario, tanto para las carrageninas como para los galactomananos, por ejemplo en la clarificación de vinos y cervezas; no obstante, estos productos naturales de origen vegetal ofrecen posibilidades de aplicación sumamente interesantes en el campo cosmetológico. Las aplicaciones de las carrageninas son variadas: los geles formados por ellas se utilizan como excipientes hidratados en lociones y cremas para la cara y las manos y como anticelulíticos en pomadas y cremas adelgazantes. También se emplean como espesantes y estabilizantes en emulsiones del tipo aceite en agua y en diversas suspensiones. Estabilizan la espuma en las cremas de afeitar y actúan como espesantes en las pastas dentífricas y champúes viscosos y en los aerosoles para fijar el cabello. La variedad de aplicaciones puede extenderse si se consi

darán las propiedades espesantes, gelificantes y filmógenas de las carrageninas.

En cuanto a la guar y la algarroba, debido a sus propiedades espesantes y filmógenas también se les utiliza en pastas dentífricas, lociones y cremas diversas, fijadores para el cabello, geles y emulsiones, mascarillas faciales, etc.

Una goma natural de origen animal con aplicaciones en cosmología es la goma laca. Esta es una sustancia resinosa elaborada por un insecto trepador, *Laccifer lacca*, y utilizada ampliamente en forma de soluciones acuosas y alcohólicas alcalinas en la preparación de lacas para el cabello (474). La goma laca (o shellac) es única debido a sus propiedades químicas y físicas inherentes requeridas por los cosmetólogos; sus propiedades no higroscópicas le permiten al cabello mantenerse en buenas condiciones y con aspecto agradable aún cuando se le exponga a la lluvia y la humedad. Esta goma es fácilmente compatible con otras resinas y plastificantes, permitiéndole a la industria cosmética utilizar resinas como la polivinilpirrolidona y el acetato de polivinilo dentro de sus formulaciones.

Los proyectos futuros para el uso de la goma laca se basan en su combinación con modernas resinas sintéticas. Así, esta goma está convirtiéndose en una materia prima para la industria química; los productos injertados y de copolimerización de la laca con monómeros sintéticos son ejemplos de esta utilización. Las lacas modificadas con óxidos de etileno y de propileno son solubles en agua y han sido utilizadas también en la formulación de lacas pa-

ra el cabello.

No obstante su importancia dentro de la industria cosmética, se tienen informes de la posible toxicidad originada por su uso dentro de las formulaciones de aerosoles para el cabello (303). Un estudio torácico por rayos X sobre 505 peinadores expuestos durante periodos variables a la inhalación de lacas capilares hechas a base de goma laca o de polivinilpirrolidona, o de ambas, no presentó evidencia de daño pulmonar (tesaurrosis); sin embargo, una peinadora desarrolló fibrosis pulmonar después de la exposición durante 11 años a lacas preparadas con goma laca. Hirsch y Russell (233) hacen referencia a otro caso de fibrosis pulmonar en un fabricante de muebles debido a la inhalación de esta goma, considerando que los cambios histológicos observados eran consecuencia de la inhalación de ácidos grasos, los cuales constituyen por lo menos el 60% de la laca.

En algunos otros informes (55, 153) se indica que las manifestaciones tumorales presentes en varios humanos pueden deberse al uso de productos en aerosol para el cabello los cuales contienen un material polimérico, aunque es probable que los daños se presenten sólo en las personas susceptibles o hipersensibles al polímero o a algún otro componente de la formulación. Por lo tanto, la evidencia presente no puede ser considerada concluyente.

Polímeros acrílicos (430).

El desarrollo reciente de las resinas del ácido poliacrílico adaptadas para aplicaciones cosméticas ha abierto el camino a to-

da una serie de formulaciones en los sectores que comprenden los productos con propiedades filmógenas y resistentes al agua. En particular, el empleo de una resina del ácido poliacrílico en una proporción del 5% permite obtener emulsiones W/O (agua en aceite) las cuales, convenientemente adicionadas de pigmentos minerales y de otras sustancias (tipo titanio-mica) para lograr un efecto "nacarado", ofrecen la posibilidad de realizar bases para maquillaje, coloretes (rubores), delineadores, máscaras para pestañas y principalmente sombras para párpados resistentes al agua.

Al neutralizar el ácido poliacrílico con bases de metales pesados se originan compuestos insolubles los cuales ya no pueden volver a disolverse, como es el caso de los obtenidos con el amoníaco y la morfolina. Se conocen acrilatos insolubles de cobre, de cinc y de cromo. Estos últimos merecen particular atención, pues si quiere emplearse óxidos de cromo conteniendo una o dos moléculas de agua dentro de las formulaciones a base de ácidos poliacrílicos (por ejemplo en una sombra verde para párpados), ellos pueden provocar una ruptura de la emulsión. La compatibilidad del ácido poliacrílico con los pigmentos verdes de cromo es buena a condición de no usar cantidades excesivas de estos últimos, evitando en lo posible utilizar óxidos con dos moléculas de agua de cristalización.

El empleo en cosmética de los polímeros acrílicos se basa en su poder dispersante (especialmente frente a pigmentos minerales; los pigmentos orgánicos, en cambio, no se dispersan bien) y en su capacidad de formar películas dotadas de una plasticidad y una re

sistencia particulares. Este es el caso del Carboset 514, que para poder ejercer una acción filmógena efectiva "a prueba de agua" necesita ser vehículo en una emulsión W/O. Según ciertos fabricantes, las sales amoniacaes de estos polímeros también se comportan como excelentes emulsificantes W/O (debe saberse que las sales alcalinas y amoniacaes de los polímeros acrílicos son solubles en agua).

De hecho, el único producto a base de polímeros acrílicos el cual puede ser utilizado con seguridad por el cosmetólogo está constituido por los diferentes tipos de Carboset (sobre los copolímeros de PVP/acrilatos no existen especificaciones que autoricen su empleo en cosmética). Los tipos disponibles de Carboset son cuatro (511, 514, 515 y 525) de los cuales el Carboset 511 está indicado para utilizarse en productos cosméticos, sin informes posteriores, en el Mc Cutcheon's (352) y en la Norda Schimmel Brief (385).

Un problema de fundamental importancia en la fabricación de los polímeros acrílicos es el que concierne a la reactividad de la resina con el grupo carboxilo libre; probablemente otros tipos de polímeros acrílicos con el carboxilo protegido por esterificación pueden dar mejores resultados, particularmente en lo que respecta al aspecto olfatorio. Indiscutiblemente, la presencia de un olor amoniacal y carbacrílico constituye la desventaja de estos productos; sin embargo, su eliminación reduciría mucho el atractivo cosmético del artículo. Por tal motivo se ha recurrido a la utilización del perfume en las emulsiones amoniacaes ricas en

límeros acrílicos; los olores acrílico y amoniacal exigen el empleo de notas cubrientes apropiadas, un tanto marcadas, pero cuyas concentraciones en la esencia no alcancen valores excesivos.

En lo que respecta a la conservación, se considera de gran importancia la elección y la dosificación de los agentes conservadores pues tanto los polímeros acrílicos como los pigmentos tienden a inactivar a la mayoría de los agentes conservadores tradicionales.

En todos los casos en los que se utilicen productos Carboset, éstos deben permitir la formulación de maquillajes para ojos técnicamente aceptables y dermatológicamente inofensivos, mucho más inofensivos que los maquillajes preparados con una base O/W (aceite en agua) y resinas vinílicas.

Las resinas acrílicas han revelado interesantes posibilidades de aplicación en la cosmética decorativa, principalmente la periocular, debidas en gran parte a sus propiedades filmógenas a prueba de agua y a su capacidad de dispersar pigmentos minerales. Estas propiedades permiten lograr diferentes tonalidades en los productos cosméticos faciales así como en los maquillajes utilizados para el cuerpo y las piernas. Estos polímeros también encuentran aplicación en los productos para el cabello (lacas en aerosol) y en los barnices para uñas con base acuosa.

El perfeccionamiento de las técnicas de formulación podrá facilitar en lo sucesivo la fabricación en gran escala de los polímeros acrílicos en vista de su gran variedad de usos dentro de la industria de los productos cosméticos.

Siliconas (462).

Las siliconas son compuestos pertenecientes a la familia química de los organo-polisiloxanos. Estos son unos productos sintéticos orgánicos de alto peso molecular preparados a partir del silicio y el oxígeno (145). Tomando en cuenta las materias primas utilizadas en su fabricación, ellas presentan grandes analogías con la arena y el vidrio; en consecuencia, poseen propiedades que también se encuentran en estos dos materiales. Como la arena, son extraordinariamente estables y durables, y como el vidrio, son transparentes y resistentes a la acción de otros productos químicos.

Debemos señalar que sólo los polímeros de peso molecular elevado se utilizan en cosmetología y farmacia, esto es, los polisiloxanos; se ha visto que los polímeros de bajo peso molecular tienen un efecto irritante y necrótico (204). Las siliconas más importantes utilizadas en la industria cosmética son el dimetilpolisiloxano y el metilfenilpolisiloxano.

Todas las siliconas se caracterizan por su hidrofobia y sus propiedades hidrófugas. Igualmente notable es su resistencia a las altas temperaturas; una temperatura constante de 180°C no ejerce sobre ellas ningún efecto e incluso temperaturas más elevadas no las deterioran. Cuando cambia la temperatura del medio ambiente su viscosidad no se modifica. Este hecho es de importancia dentro de la industria de los cosméticos que serán utilizados regularmente en los fríos meses del invierno y durante la época calu-

rosa del verano. Otra propiedad de las siliconas, muy apreciada en cosmética, es su ausencia de olor y de sabor.

Esta industria considera también algunas otras características de las siliconas para elaborar sus formulaciones; una de ellas es que no se enrancian. Las preparaciones fabricadas a partir de ellas no se diluyen cuando están calientes ni tampoco se endurecen cuando están frías. No son solubles en agua por lo que no se eliminan fácilmente por lavado. Tampoco forman una película adherente sobre la piel la cual, considerando su impermeabilidad, impediría la respiración cutánea pudiendo así provocar sensaciones desagradables.

En cambio, debido a su escasa solubilidad en grasas, aceites y ceras, las siliconas forman sobre la piel una cubierta invisible que le permite respirar pero sin penetrar en ella. Además, -- tienen propiedades lubricantes que favorecen su deslizamiento en la superficie a la cual se aplican. Es por esto que las siliconas se utilizan en el tratamiento de las escaras, como sustitutos de los aceites minerales en calidad de laxantes, etc.

Las siliconas se utilizan cada vez más en las preparaciones cosméticas; en un principio en forma discreta y dentro de campos limitados, después en una escala cada vez mayor. Fisiológicamente, los polímeros de silicona son bastante inertes. La aplicación de siliconas fluidas en la piel y un manejo ordinario de algunos polímeros de metil y fenil silicona por trabajadores de laboratorio durante un período de varios años no ha producido desórdenes cutáneos o sensibilización, como tampoco se ha observado absorción in-

estos compuestos.

Los compuestos orgánicos de silicio no son tóxicos por ellos mismos; no obstante, los efectos dañinos observados durante su -- producción y manejo surgen al tratar con los clorosilanos los cuales son vesicantes e irritantes para las mucosas; ésto se debe a que sus átomos de cloro no hidrolizados liberan ácido clorhídrico en presencia de agua (104), comportándose como ácidos fuertes inflamables. Debe evitarse entonces el contacto de estos materiales con el agua, las bases y los metales reactivos tales como el magnesio, el cinc y el aluminio, excépto si se trabaja bajo condiciones controladas.

Los materiales de bajo peso molecular conteniendo hidrógeno unido al silicio son inflamables; el silano se inflama espontáneamente por exposición al aire, en especial si se encuentra contaminado con polisilanos mayores (480).

En general, los alquil y arilsiloxanos no son tóxicos ni --- alergénicos y sobresalen por su inercia fisiológica. Cuando en -- los siloxanos están presentes grupos funcionales orgánicos, los - compuestos con silicio no son más tóxicos que sus análogos de carbono. Debemos notar dos clases que son la excepción: se ha encortrado que los silanos δ -aminobutil sustituidos y los siloxanos - con pesos moleculares más bajos son tóxicos cuando se aplican tópicamente; y el grupo de los alcoxisilanos, incluyendo al tetrametoxisilano, al trimetoxisilano y al trietoxisilano, los cuales -- producen efectos irritantes oculares severos. Sin embargo, puede decirse que durante su fabricación y manejo, la gran mayoría de - los polisiloxanos no presentan daños toxicológicos.

Las siliconas son unos compuestos relativamente nuevos los cuales han encontrado aplicación en la industria cosmética desde hace unos 30 años. Hoy en día se les utiliza en un gran número de sectores de esta industria: lociones para las manos, aerosoles para el cabello, champúes, antisudorales, cremas de afeitar, barnices de uñas, aceites para el baño, productos refrescantes para la piel, por citar sólo los campos de aplicación más importantes.

Es obvio que la utilización de estos materiales poliméricos irá en aumento debido a sus excelentes propiedades filmógenas y lubricantes y a su gran estabilidad frente a los cambios de temperatura, pero sobre todo por la inocuidad que presentan al formar parte de las preparaciones que entran en contacto con la piel, -- las cuales comprenden la mayoría de los productos cosméticos.

Polímeros del acetileno (111).

La química basada en el acetileno es abundante en productos con propiedades que poco a poco van siendo descubiertas por el químico. El primer gran éxito de los polímeros derivados de esta sustancia fue la utilización durante la Segunda Guerra Mundial de la polivinilpirrolidona como sustituto del plasma sanguíneo, como ya se mencionó anteriormente. Esta primera aplicación responde -- por anticipado a los problemas eventuales relativos a la toxicidad de los altos polímeros derivados del acetileno, en especial a los que se presentan con la utilización de la polivinilpirrolidona.

Polivinilpirrolidona.

El homopolímero de PVP es un polvo blanco soluble en agua y caracterizado por sus propiedades como coloide protector, capacidad de complejación e inercia fisiológica. Las propiedades adhesivas y filmógenas de la PVP varían en función de su utilización final.

Propiedades filmógenas. Las películas anhidras de este polímero son transparentes, brillantes y duras, siendo muy sustanciosas para la queratina; no obstante, estas películas pueden volverse pegajosas cuando contienen más de 18% de humedad. El acetato de celulosa, el acetopropionato de celulosa, el ftalato de dimetilo, la carboximetilcelulosa así como los derivados de la lanolina son unos plastificantes eficaces (222) y agentes de control de la humedad que suprimen la pegajosidad.

Es por ésto que actualmente están desarrollándose algunas investigaciones que permitan a la PVP hidrofóbica formar parte del importante segmento del mercado que comprende a los cosméticos tópicos y productos capilares.

Compatibilidad. La PVP es compatible, tanto en solución como en forma de película, con la mayoría de las resinas naturales y sintéticas, con excepción de los copolímeros de polimetilvinil éter/anhídrido maleico (Gantrez AN).

Acción protectora de los coloides. Cantidades relativamente

bajas de PVP estabilizan de manera eficaz las dispersiones y suspensiones; el polímero aparentemente es adsorbido como una capa molecular sobre la superficie de las partículas coloidales individuales. Estas propiedades son útiles para la estabilización de espumas en aerosol, para la polimerización del poliestireno y del cloruro de polivinilo, para la dispersión de sustancias dentro de las preparaciones cosméticas así como también en numerosas aplicaciones farmacéuticas.

Complejación. Los poliácidos (ácido poliacrílico-tánico y derivados) (74, 222, 557) son reticulados por la PVP; los complejos formados son insolubles en agua, alcoholes y acetona. La PVP se asocia a diversas toxinas, virus, colorantes, medicamentos y otros compuestos químicos para reducir la toxicidad e irritación producida por ellos. Por ejemplo, se une al cianato de potasio, la nicotina (551) y el cloruro mercurico (544) y evita la acumulación de plomo (338) y la irritación debida a los detergentes (471, -- 472). La complejación de la PVP con el yodo reduce bastante la toxicidad del halógeno al mismo tiempo que le conserva sus propiedades germicidas (75, 409).

Toxicidad. Los valores de toxicidad obtenidos por la administración de PVP a ratas son los siguientes:

Oral DL₅₀ : 100 g/Kg

Intravenosa ... DL₅₀ : 12-15 g/Kg

Los ensayos intensivos efectuados sobre la PVP demuestran su carácter no tóxico ni irritante. No obstante, se tienen informes de daño pulmonar en relación con el uso de aerosoles para el cabello conteniendo PVP, pero no ha podido establecerse que ella sea realmente el agente causante. Esta declaración se basa en los resultados obtenidos en varias investigaciones realizadas en personas habiendo estado en contacto con el polímero.

En un caso que involucraba a doce pacientes se observó el desarrollo de daño pulmonar (tesaurosis) después de la inhalación de un aerosol capilar. Se efectuaron biopsias del nodo linfático en seis pacientes y en tres de ellos, quienes murieron, se estudió el aspecto histopatológico de los pulmones pero no fue posible demostrar la presencia de PVP o de compuestos relacionados en estos órganos. De esta evidencia se supuso que la inhalación del aerosol causó la tesaurosis en personas susceptibles cuyas lesiones retrocedieron con la terminación de la exposición (51, 52, 157, 473).

En otro estudio se llevó a cabo un examen radiográfico torácico tanto en peinadores hombres como mujeres para determinar la posibilidad de que la inhalación de los aerosoles pudiera producir daño ocupacional en ambos grupos. No se detectaron casos de tesaurosis u otras anomalías y se concluyó que no hubo daño ocupacional mayor originado por la PVP contenida en el aerosol; sin embargo, no debe excluirse la posibilidad de que llegue a presentarse un efecto patogénico con un riesgo ocupacional menor (263, 504).

Un ensayo más indicó que no hubo una diferencia significati-

va en la función pulmonar de 62 esteticistas expuestos a los aerosoles capilares en comparación con 33 controles. La reducción en la capacidad de difusión del polímero (469) se asoció con el hecho de haber fumado cigarrillos, debido probablemente a la unión de la PVP con la nicotina contenida en el tabaco de éstos.

Polímeros cuaternarios espirales Gafquat.

Los altos polímeros cuaternarios son el desarrollo más reciente de la química del acetileno, siendo los Gafquat los primeros productos comercializados de este grupo.

Debido a que se trata de polímeros cuaternarios, por consiguiente son catiónicos y también muy sustanciosos para la queratina por lo cual se absorben como una película continua y homogénea. Estos polímeros constituyen un nuevo concepto en resinas puestas a la disposición de la cosmetología moderna.

Los polímeros cuaternarios, caracterizados por una estructura espiral semejante a la de las proteínas, pueden explicar su notable afinidad recíproca.

Compatibilidad. Estos polímeros son compatibles con numerosas resinas y productos químicos los cuales no presentan el mismo carácter iónico, particularidad que permite reemplazar sin ningún problema los productos tradicionales por los Gafquat.

Toxicidad. Los valores obtenidos en ensayos con animales son los siguientes:

Gafquat 734 DL₅₀ : 6.2 g/Kg

Gafquat 755 DL₅₀ : 12.8 g/Kg

Estos polímeros no irritan la piel ni los ojos y son esencialmente no tóxicos (establecido por la FDA).

Los altos polímeros cuaternarios, desarrollados recientemente, han contribuido al progreso de la cosmetología moderna. Esto puede comprobarse con los preparados cosméticos a base de estos polímeros los cuales permiten obtener lacas capilares brillantes.

Es notable la cadena de reacciones y la diversidad de productos obtenidos a partir del acetileno, los cuales cubren un número ilimitado de aplicaciones tanto en la industria cosmética como en todas las demás industrias. El uso de los polímeros ha permitido elaborar diversas formulaciones que contribuyen al desarrollo de la industria cosmética.

6.4 TOXICIDAD DE LOS POLIMEROS QUE SE UTILIZAN EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA.

Antiguamente, en su gran lucha por adaptarse al medio que lo rodeaba, el hombre (así como todas las demás especies vivientes) desarrolló la capacidad de utilizar los polímeros como alimento. Los polipéptidos de alto peso molecular (proteínas) y los polisacáridos (por ejemplo los almidones) son dos de los tres componentes principales de todos los alimentos, siendo el tercero las grasas.

Los alimentos, expuestos hasta el presente únicamente a la contaminación biológica, cada día se ven más influenciados por un tipo de contaminación muchísimo más grave: la contaminación química, la cual ha aumentado considerablemente en los últimos años. Esto se debe a que en la industria alimentaria existe actualmente un variado uso y abuso de sustancias químicas para satisfacer los gustos del consumidor. Estas sustancias constituyen los aditivos (116) entre los cuales se incluye a los polímeros naturales tales como las proteínas, los almidones, los polisacáridos más complejos, las gomas y los materiales celulósicos de plantas. Estos materiales con frecuencia se caracterizan por la presencia de grupos hidrófilos en la cadena polimérica, los cuales tienden a hacerlos solubles o dispersibles en agua. La hidratación, bajo condiciones adecuadas, lleva a la formación de geles o dispersiones con altas viscosidades que dependen de la concentración, temperatura y contenido de electrolito. El tecnólogo de alimentos debe considerar estas propiedades siempre que se requiera un agente --

suspensor, espesante, gelificante o emulsificante.

También en este grupo se encuentra un sinnúmero de polímeros naturales modificados elaborados para usos específicos. Entre ellos está incluida una variedad de derivados del almidón (ésteres y éteres) así como derivados similares de la celulosa (por ejemplo la carboximetilcelulosa); se encuentran disponibles también numerosas resinas naturales con propiedades físicas y químicas similares. La mayoría de estas resinas naturales y sus contrapartes sintéticas ha requerido ser estudiada para establecer su seguridad y ausencia de toxicidad anterior a su uso en alimentos.

Los aditivos utilizados en la industria de la alimentación han sido definidos por expertos en nutrición del Comité Mixto de la FAO y de la OMS como: "sustancias no nutritivas añadidas intencionalmente a los alimentos, normalmente en pequeñas cantidades para mejorar su apariencia, sabor, consistencia y propiedades de conservación." Por su parte, la Food and Drug Administration (FDA) define a un aditivo como "cualquier sustancia de origen natural o sintético la cual forma parte de un producto alimentario, afectando sus características ya sea voluntaria o involuntariamente cuando se añade a él."

La importancia que han adquirido los aditivos en esta industria se pone de manifiesto en el hecho de que unas 2,800 sustancias, principalmente agentes saborizantes, son añadidas intencionalmente a los alimentos no sólo con la idea de conservarlos e producir un efecto deseado sino también para atraer al consumidor, a tal grado que dichas sustancias han dado lugar a la apari-

ción de alrededor de 10,000 nuevos tipos de productos alimentarios.

Un gran número de otros compuestos o combinaciones de ellos - puede tener acceso a los alimentos durante su fabricación, empaque o almacenamiento. Estos aditivos no intencionales incluyen sustancias químicas que pasan de los materiales plásticos de empaque a los alimentos, pudiendo ocasionar un alto grado de toxicidad. Este problema se tratará en la sección correspondiente a envases y empaques.

A este respecto cabe mencionar una definición más para los aditivos de alimentos, que para el F.P.C. (Food Protection Committee) americano se trata de "sustancias diferentes de los nutrientes básicos, presentes en los alimentos y resultantes de los diferentes procesos de producción, preparación, almacenamiento o acondicionamiento, excluyendo las contaminaciones accidentales" (103).

Es necesario distinguir a los aditivos intencionales de los no intencionales (433), siendo más conveniente clasificar a estos últimos bajo el nombre de "contaminantes", según el profesor Truhaut (516). El problema de la exactitud de los términos es pues delicado.

En los alimentos que ingerimos podemos llegar a absorber diariamente más de 3,000 aditivos distintos; tan sólo un producto como el pan de caja contiene unos 96 aditivos diferentes. Además, como el hombre tiene la costumbre de consumir alimentos "frescos" durante todo el año, se hace necesario poner en práctica medios de conservación más eficaces; lo mismo se aplica a los alimentos

preparados, listos para emplearse y utilizados cada vez más con el propósito de ahorrar tiempo.

En vista de esto, las posibilidades adulterantes que brindan los aditivos son casi infinitas. Algunas de dichas sustancias pueden dar a determinados productos sabor a carne o a verdura; muchos de los pasteles que consumimos están hechos a base de colorantes y aromatizantes sintéticos así como también es posible obtener jugos de frutas sin fruta.

No hay duda que los aditivos han hecho a muchos alimentos más agradables a la vista y con mayor duración; sin embargo, también pueden engañar al consumidor y aún constituir un daño para su salud (312). Una idea todavía más errónea es pensar que los aditivos siempre mejoran los alimentos, cuando de hecho la razón por la cual son tan ampliamente utilizados es porque hacen a éstos más baratos en lo que respecta a su fabricación, afirma el defensor del consumidor Michael F. Jacobson, director del Centro de Ciencia para el Interés Público. El escribe en su libro "Eater's Digest" que a los fabricantes les conviene más, por ejemplo, sustituir la crema del helado por agentes espesantes y la carne de las salchichas y alimentos preparados por aglutinantes.

Los aditivos también pueden hacer parecer a los alimentos mejores de lo que en realidad son. Los colorantes dan la impresión de una mayor cantidad de fruta en un pastel o más huevos en el pan, y las vitaminas y minerales proporcionan un dudoso valor nutritivo a las bebidas en polvo. Sin emulsificantes y aglutinantes, el aceite y el vinagre no permanecerían mezclados en los aderezos para en

saladas y la crema de cacahuete y la mayonesa se separarían en -- una capa oleosa y una seca.

Por consiguiente, los objetivos de los aditivos de alimentos pueden resumirse esencialmente en la posibilidad de lograr una me--
jor conservación y, adicionalmente, mejorar el sabor, el olor y --
el aspecto (presentación, color, consistencia) del alimento. A --
partir de este concepto, es conveniente considerar las grandes --
clases de sustancias poliméricas utilizadas como aditivos inter--
cionales para luego determinar los problemas de contaminación o --
toxicidad que pudieran originarse debido a su utilización.

Los agentes gelificantes, espesantes y estabilizantes (100).

Estos diferentes aditivos provienen de las gomas naturales, de la celulosa y de la gelatina, y el uso de estos productos está en función de su origen vegetal (natural o modificado) o animal. De los gelificantes obtenidos directamente a partir de los vegeta--
les sobresalen las gomas extraídas de algas y de arbustos diver--
sos.

Entre las algas, los géneros Gelidium y Furcellaria propor--
cionan el agar-agar o gelosa cuya unidad estructural básica es --
la galactosa (193). Se encuentran además otros dos tipos de gela--
ficantes: la carragenina, extraída de Chondrus crispus, y los al--
ginatos, provenientes del género Laminaria. Las carrageninas no --
son tóxicas pero tampoco tienen valor nutritivo ya que práctica--
mente no se digieren.

En lo que respecta a las gomas provenientes de arbustos cabe mencionar a la goma arábiga (Acacia senegal), la goma tragacanto (Astragalus gummifer), la goma de algarroba (Ceratonia siliqua), la goma guar (Cyamopsis tetragonolobus) y la goma karaya (Sterculia urens).

Dentro de los productos lácteos (leches aromatizadas, quesos frescos y cremas), los gelificantes contribuyen al mantenimiento del equilibrio físico entre los diferentes constituyentes. En pastelería, éstos mejoran el aspecto exterior de las preparaciones; en salchichonería, los gelificantes favorecen la homogenización de los patés de hígado, los jamones cocidos y las carnes enlatadas - así como el espesamiento de las salsas. Algunas aplicaciones más son la suspensión de las partículas de chocolate en la leche chocolatada y de los jugos de frutas, los cuales naturalmente tienden a formar un sedimento, y la preparación de jugos de frutas -- deshidratados y listos para su empleo a los cuales, para volverlos a su forma original, basta con añadirles la cantidad adecuada de agua (283). Las gomas sirven también para recubrir pasteles, - carnes y pescado asegurándoles una mejor conservación. Ciertos perfumes como la vainillina se venden en forma de polvo, cuyos granos se recubren de goma a fin de conservar la integridad del - aroma (193).

Las pectinas proceden igualmente de los vegetales, en particular de las frutas como la manzana. Están formadas por varios -- compuestos diferentes los cuales poseen una estructura básica co-

mún, el ácido galacturónico. En presencia de agua producen unos geles sólidos muy apreciados en pastelería, en confitería y en la elaboración de las leches aromatizadas cuya venta está autorizada por la ley (496).

Consideremos ahora el estudio del único gelificante de origen animal, la gelatina. Esta, extraída de los huesos de becerro, tiene múltiples aplicaciones: en pastelería estabiliza la clara de huevo dentro de las cremas y flanes; en salchichonería se utiliza como recubrimiento de los entremeses; como espesante, entra en la composición de las salsas y facilita la preparación de los jamones deshuesados (252), y muchas otras más.

A pesar de las interesantes propiedades de estos gelificantes naturales, la irregularidad de su producción y las dificultades de aprovisionamiento han conducido a la búsqueda de productos fáciles de obtener. En la celulosa de la madera o del algodón se ha encontrado el punto de partida para la fabricación de compuestos nuevos, de gran interés económico y cuya producción alcanza las 50,000 toneladas anuales. De éstos (194), se hace hincapié en los que presentan mayor interés y que son: la celulosa microcristalina, la metilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa y la hidroxietilcelulosa.

En la industria lechera, los derivados de la celulosa evitan la coagulación en masa de las leches aromatizadas conservadas en frío o, por lo menos, retardan el fenómeno de cristalización. Las leches acidificadas (yogurts), ya sea por el ácido cítrico o el tartárico o biológicamente por los bacilos lácticos, pueden perma-

necer homogéneas sin "cortar" la caseína de la leche gracias a estos derivados celulósicos los cuales se mantienen finamente dispersos.

La fabricación de los helados y sorbetes ha recurrido igualmente a estos aditivos los cuales dan una textura uniforme y previenen la formación de cristales de hielo durante su refrigeración. En efecto, si no puede utilizarse una heladera se observa una rápida coagulación del agua superficial, mientras que en el interior - aumenta la concentración de azúcar, colorante y aromatizante.

En pastelería, los compuestos celulósicos vuelven a las pastas más ligeras y conservan frescas las tartas evitando que en su superficie las frutas se resequen y el fondo se reblandezca; también se les utiliza en las pastas listas para emplearse manteniéndolas en buenas condiciones de conservación dentro de los congeladores sin que se alteren sus propiedades gustativas (194). En los pasteles evitan la cristalización del azúcar en su superficie por evaporación del agua, y en el caso del recubrimiento de chocolate, una ruptura de la cubierta superior.

El último aspecto a considerar se refiere a la dietética. Se realizan regímenes adelgazantes a base de estas celulosas, siendo posible actualmente preparar alimentos tales como mayonesa o salsas sin que contengan materias grasas pero estabilizadas con estos aditivos. Además, se ha propuesto para los diabéticos unas confituras sin azúcar, incluso frutas, obtenidas con la mezcla celulosa-perfume-edulcorante dando, teóricamente, un producto de sustitución muy aceptable.

No se ha presentado aquí más que un breve compendio de las posibilidades de empleo de estos compuestos los cuales, por su tonelaje, se encuentran en el primer lugar entre los aditivos.

Con relación al aspecto toxicológico (485) cabe mencionar los resultados obtenidos en un experimento realizado con ratas al administrarles oralmente varios derivados hidrofílicos de la celulosa los cuales, para poder ser utilizados en la preparación de los alimentos, necesariamente requieren ser fisiológicamente inertes.

Las grandes dimensiones moleculares de los éteres de la celulosa hacen suponer que no son absorbidos en el tracto digestivo; además, su estabilidad química es una evidencia indirecta de que, por hidrólisis, no se forma ningún producto difusible durante su paso a través del cuerpo. Sin embargo, es muy recomendable contar con evidencia experimental referente a la toxicidad de estas sustancias antes de utilizarlas en alguna forma que pudiera poner en peligro nuestra salud.

Deichmann y Witherup (138) administraron metil y etilcelulosa a ratas en su alimento y agua para beber por un período de 3 meses sin encontrar ninguna evidencia de daño. Machle, Heyroth y Witherup (339) tampoco encontraron ningún cambio químico en la metilcelulosa como resultado de su paso a través del tracto digestivo humano ni notaron aumento en la excreción de metanol debido a su ingestión. Hodge (234) incluyó en la dieta de ratas y perros grandes cantidades de acetofalato de celulosa durante un año sin causarles daño alguno. Brown y Houghton (87) afirman que la sal -

sódica de la carboximetilcelulosa no es dañina para la alimentación de los animales, aunque no dan detalles. Weile (545) alimentó a ratas y perros con grandes cantidades de esa misma sal durante dos meses y también encontró ausencia de daño.

Los resultados anteriores confirman las deducciones basadas en el tamaño molecular, y la estabilidad química de los derivados de la celulosa.

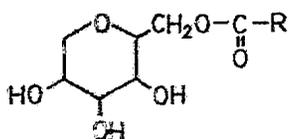
Otro compuesto disponible es la hidroxietilcelulosa soluble en agua cuya única evidencia de toxicidad es la informada por Hueper (246), quien estudió la patología cardiovascular posterior a su administración intravenosa en perros. Primero se aplicaron inyecciones a un número pequeño de perros durante once semanas sin ocasionarles más daño que ciertas alteraciones temporales en las propiedades físicas de la sangre. Se pensó que estos cambios eran provocados por las propiedades físicas del material inyectado; no obstante, las crecientes aplicaciones de la hidroxietilcelulosa sugirieron la realización de un estudio más a fondo para probar su toxicidad oral.

Esta vez se administró el polímero a ratas utilizando tres dosis diferentes y el único efecto observado al finalizar el experimento fue un aumento en la ingestión de alimento; obviamente, este resultado no revela la presencia de efectos dañinos originados por la ingestión del material en estudio.

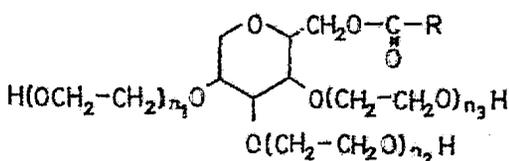
Por lo tanto, los resultados obtenidos constituyen una evidencia, aunque indirecta, de la ausencia de toxicidad de la hidroxietilcelulosa ya que no se absorbe ni hidroliza en el tracto gastrointestinal.

Los agentes emulsificantes (100).

Una emulsión es el resultado del equilibrio entre dos fases líquidas: una interna o fase dispersa formada por finos glóbulos dentro de la otra, externa, o fase dispersante. Se conocen desde hace mucho tiempo algunos emulsificantes naturales como son la lecitina de huevo o de soya, las sales biliares y la saponina (198). No obstante, existen en el comercio numerosos productos poliméricos sintéticos entre los que se encuentran los "tweens", derivados polioxietilénicos de los "spans" (ésteres de ácido graso del sorbitán) (289). La industria alimentaria los utiliza ampliamente aunque también tienen aplicaciones tanto en farmacia como en cosmología.



Span



Tween

Las cremas heladas, las cuales tienden a formar grumos antiestéticos de manteca durante el mezclado, no presentan más este inconveniente luego de añadirles Tweens. En el aspecto dietético, se han elaborado varios sustitutos de la crema fresca y la manteca por adición de 10% de emulsificante a una mezcla de proteínas, azúcar y gomas naturales. Igualmente se utilizan en la elaboración de un café con leche, ya listo, y de uno en el cual -

la leche es reemplazada por emulsificantes llamados "blanqueadores del café".

En confitería, si se reemplaza una parte de la manteca de cacao por emulsificantes se obtienen chocolates más estables los cuales no se decoloran durante el almacenamiento (198). Los alimentos a base de cereales incluyen en su preparación a estos aditivos, donde no sólo se utilizan como emulsificantes sino también como conservadores. Sucede lo mismo con las pastas horneadas, ya sea para panadería o pastelería, donde se les emplea para que su conservación sea prolongada.

También en pastelería se obtiene un efecto más apetitoso al airear las pastas; sin embargo, los gases introducidos durante el amasado o debido a la adición de levaduras no se encuentran atrapados más que por delgadas películas proteicas las cuales se reventan fácilmente en caliente en el momento de hornear las pastas. La adición del emulsificante, aún en escasa cantidad, vuelve a esta película más elástica y por consiguiente más resistente, evitando así la desaireación de la pasta la que será en consecuencia más ligera (289). Además, hay una ventaja en relación al aspecto económico: se reemplaza la mantequilla por productos menos caros y utilizados en menor cantidad, los cuales finalmente dan resultados comparables.

Puede considerarse todavía algunas otras aplicaciones interesantes de estos emulsificantes tales como la adición a la margarina, evitando que ésta salte en caliente en presencia de agua, y a los caramelos para conferirles mayor elasticidad y evitar que se peguen tanto a su envoltura como a los dientes del consumidor (408).

De mayor interés es la creciente evidencia de toxicidad de - estos compuestos sintéticos, pues se ha observado que algunos de los aditivos más comunes y confiables causan cáncer, alergias y - diversos trastornos de salud; sin embargo, es desalentador observar la falta de interés que se tiene hacia este problema. Para tomar conciencia de esto, vale la pena mencionar los resultados de estudios efectuados por científicos del Centro de Alimentación y Fármacos de Canadá, quienes descubrieron que los aditivos causaban daños en el hígado, corazón, riñones y bazo de las ratas de - experimentación ocasionando un retardo en el crecimiento y ligera anemia así como la dilatación de estos órganos. Los animales que habían ingerido estas sustancias también presentaron miocarditis, alteraciones en las grasas hepáticas, freno en el desarrollo testicular y reducción de la glucosa hepática.

La O.M.S. ha propuesto el límite de seguridad de 25 mg/Kg de peso para el hombre en el caso del Tween 60 (éster esteárico de sorbitán polioxietilénico), pues se ha observado que bajo ciertas condiciones induce papilomas en el ratón y linfosarcomas abdominales en la rata, aunque sería arriesgado extrapolar para el hombre tales resultados de experimentación con animales (336). Sin embargo, debemos recordar la incidencia práctica que tuvo para el hombre la adición de un emulsificante sintético a un tipo de margarina; ésta, a base de anhídrido maleico y aceite de soya y calentada a alta temperatura provocó cefaleas en varios millones de sujetos, acompañadas de manifestaciones eruptivas y hemorrágicas (517); parece ser que en el animal no se presentaron tales efectos.

Entonces, las únicas causas lógicas que pudieron haber provo

cado esos resultados son una posible compenetración de sustancias cancerígenas, naturales o sintéticas, con el emulsificante durante su ingestión, o tal vez la presencia de algún producto tóxico resultante del metabolismo de estos aditivos (11, 415, 416).

El creciente número de aditivos supone un grave atentado a la salud pública si no se conoce con seguridad el daño que pueden producir al ser utilizados. Por lo tanto, ha venido desarrollándose un proceso de aprobación que puede tomar varios años y en el cual los fabricantes deben someter a los nuevos aditivos propuestos a una serie de pruebas químicas y ensayos con animales para confirmar que el aditivo cumple con su objetivo sin causar efectos adversos en la salud del consumidor.

Después que los fabricantes someten a los aditivos a estas pruebas, la FDA decide la cantidad de sustancia que puede ser utilizada en los alimentos; sin embargo, en algunos casos se han incluido severas reglamentaciones las cuales en la práctica resultan muy difíciles de aplicar. Una regla básica y muy útil es la que indica que la industria alimentaria puede utilizar en humanos sólo el 0.001% de la cantidad máxima de una sustancia la cual no produce ningún efecto dañino en animales.

Los científicos están investigando constantemente alternativas más seguras para los aditivos de alimentos que ahora se emplean. Los investigadores de la Corporación Dynapol en Palo Alto, Calif., han estado ensayando un antioxidante, un edulcorante y los agentes colorantes rojo y amarillo uniéndolos a polímeros los

cuales, al no ser absorbidos por el cuerpo, evitan o reducen la posibilidad de que estos aditivos produzcan efectos tóxicos.

"Podemos pensar en el tracto gastrointestinal como un tamiz", dice el Dr. Ned M. Weinshenker, vicepresidente de investigaciones en Dynapol. "Las moléculas pequeñas pasan a través de él como si fueran arena. Las moléculas grandes, como guijarros, no lo hacen. si podemos evitar que las moléculas grandes se rompan en unas más pequeñas -como sucede durante el proceso de digestión- entonces ellas no podrán pasar a través del tamiz. Obviamente, si los productos químicos tóxicos no entran en contacto con los órganos vitales del cuerpo se reduce la posibilidad de que puedan producir daño."

En la actualidad ya se tienen informes sobre la inocuidad de los aditivos poliméricos sintéticos durante un lapso aproximado de 25 años de observación, lo cual resulta muy satisfactorio en vista de sus crecientes aplicaciones (336); sin embargo, no debe excluirse la posibilidad de que se haga patente algún efecto tóxico en humanos después de un período más prolongado o bajo diferentes condiciones de utilización.

6.5 TOXICIDAD DE LOS POLIMEROS QUE SE UTILIZAN EN ENVASES, EMPAQUES Y DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACION.

Los materiales plásticos son sustancias formadas por macromoléculas orgánicas de alto peso molecular obtenidas sintéticamente o por transformación de productos naturales. Poseen gran resistencia al ataque de los ácidos, las bases y los agentes atmosféricos y buenas propiedades mecánicas como son la resistencia a la rotura y al desgaste.

Por la plasticidad que presentan bajo determinadas condiciones, los plásticos pueden ser fácilmente moldeables. En el caso de estos materiales, si la plasticidad es insuficiente aún en caliente, se añaden plastificantes.* Por el contrario, la elasticidad es una propiedad característica de los elastómeros.

Los materiales plásticos se clasifican en: 1) termoplásticos y 2) termoestables (termofijos).

1) Los termoplásticos están formados por polímeros lineales de peso molecular elevado que se reblandecen (plastifican) o funden cuando se calientan, volviéndose flexibles, por lo cual pueden ser extruídos en fibras o moldeados en la forma deseada; además, tienen la característica de ser rígidos y duros como el vidrio a temperatura ambiente. Pertenecen a este grupo los plásticos derivados de la celulosa (acetato y nitrato de ce

* Ver más adelante, en la clasificación de aditivos.

lucosa), las poliamidas, los polímeros acrílicos, los policarbonatos, el cloruro de polivinilo, el acetato de polivinilo, el alcohol polivinílico, el cloruro de polivinilideno, el polietileno, el polipropileno y el politetrafluoroetileno.

El proceso de fusión y moldeo es reversible; el material no se descompone y puede utilizarse para una nueva fabricación.

2) Los termoestables están formados por polímeros reticulados (tridimensionales) de peso molecular relativamente bajo, -- los cuales en principio son de consistencia plástica, permitiendo su moldeo, pero que al sufrir una modificación química por acción del calor se vuelven duros y rígidos. Ofrecen gran resistencia al reblandecimiento por aumento de la temperatura no pudiendo regresar a su forma original; además, estos plásticos se descomponen al calentarse por encima de un cierto valor. Entre éstos se encuentran las resinas de urea y melamina-formaldehído (512, 536), las resinas de fenol-formaldehído, los poliésteres, los poliuretanos, las siliconas y las resinas epoxi.

Es poco común que un material plástico se presente como un polímero puro pues generalmente contiene, si no varios, una multitud de componentes no-poliméricos añadidos en cantidades que varían de una parte por millón a varios porcientos. Estas sustancias obviamente tienen implicaciones en las propiedades y características del plástico para aplicaciones que involucran el contacto con medicamentos, cosméticos y alimentos. Así, aunque el plástico por sí mismo y debido a su peso molecular tan alto

no puede contaminar el producto envasado, es aparente que ciertos aditivos, los cuales en general tienen un peso molecular relativamente bajo y por consiguiente una mayor solubilidad, serán transferidos del plástico al producto durante su almacenamiento. Esto plantea preguntas en cuanto a la toxicidad de los aditivos, las cantidades transferidas y sus posibles implicaciones en lo que respecta al usuario del producto envasado.

Los componentes no-poliméricos (124) están presentes en los plásticos inevitablemente como resultado del proceso de fabricación, o bien por adiciones deliberadas al plástico a fin de facilitar el procesado del polímero o mejorar las propiedades finales del material (191).

Estos componentes no-poliméricos pueden dividirse en tres grupos:

- Residuos de polimerización
- Ayudas del proceso
- Aditivos del producto final

Los residuos de polimerización incluyen sustancias cuya presencia es inevitable, entre las cuales se encuentran materias primas (monómeros), polímeros de bajo peso molecular (oligómeros), restos de catalizadores, disolventes de polimerización, impurezas no polimerizables e impurezas recogidas de la maquinaria de la planta.

Las ayudas del proceso comprenden sustancias tales como ag

tioxidantes térmicos y estabilizadores del calor añadidos para prevenir la descomposición del polímero y permitir el deslizamiento de los aditivos durante el moldeo.

Los aditivos del producto final están formados por sustancias añadidas intencionalmente al polímero, ya sea durante la fabricación o posteriormente para mejorar las propiedades del polímero final. En esta categoría se incluye una gama muy amplia de sustancias entre las cuales se encuentran las que mejoran la resistencia al impacto, los antioxidantes térmicos secundarios, los plastificantes, los estabilizantes en el ultravioleta y los agentes antiestáticos.

En muchos casos, el origen probable de estas sustancias puede ser deducido. Así, por ejemplo, en una muestra de polipropileno se encontraron sustancias que caían en las tres categorías previamente mencionadas. Estas incluyen residuos de catalizadores Ziegler-Natta de organoaluminio-haluro de titanio, productos alcalinos neutralizantes, monómero residual y disolvente de polimerización (residuos de la polimerización), estearato de calcio y un antioxidante (ayudas del proceso, protegiendo al polímero durante el moldeo), un estabilizante ligero y un relleno de sulfato de bario (aditivos del producto final).

De las sustancias antes mencionadas, los principales aditivos comúnmente utilizados son los siguientes:

1. Plastificantes.

Son sustancias que influyen directamente sobre las propiedades físicas de los plásticos, es decir, mejoran la fluidez -- del material facilitando su procesado y reduciendo la fragili-- dad del producto. Los requisitos básicos que debe cumplir un -- plastificante son compatibilidad y permanencia además de su -- miscibilidad con el polímero. Los plastificantes transforman un plástico rígido en uno flexible y hasta pastoso, pasando por -- toda la gama intermedia de consistencias. Suelen añadirse en -- cantidad relativamente grande (hasta un 50%).

Los organismos sanitarios de cada país admiten plastifican-- tes autorizados para productos alimentarios como son el ftalato de octilo, el sebacato de octilo, el estearato de butilo, los -- ésteres de los ácidos cítrico, fosfórico y azelaico, los éste-- res epoxilados de ácidos grasos, glicerol, glicol, etc.

2. Estabilizantes.

Son sustancias que aseguran la conservación de los plásti-- cos o evitan su descomposición (oxidación, degradación, etc.) - debido a la luz, al oxígeno, etc. Se utilizan como estabilizan-- tes las sales orgánicas de aluminio, magnesio, calcio, estaño y cinc, el negro de humo, las hidroxibenzofenonas, etc.

3. Antioxidantes.

Son sustancias que previenen o evitan la oxidación de los polímeros, oxidándose ellas mismas fácilmente, aunque en algu-- nos casos pueden actuar combinándose con el polímero oxidado pa

ra dar un producto estable. Los antioxidantes comunes son la mono y difenilurea, la tiourea, la mono y difeniltiourea, el 2-fenilindol, la diciandiamina, el éter bencílico de la hidroquinona, la fenilnaftilamina, la difenilparafenilendiamina, etc.

4. Catalizadores.

Son sustancias que regulan (aceleran o retardan) la velocidad de polimerización. Se utiliza una gran variedad de compuestos, con la excepción de los derivados metálicos los cuales pueden dar compuestos tóxicos (de bario y cadmio) con el polímero.

5. Lubricantes.

Los lubricantes tienen por objeto evitar la adherencia al molde, facilitando el moldeado final. Entre éstos se encuentran el estearato de cinc y la creta.

6. Cargas.

Las cargas son generalmente materiales inertes utilizados para aumentar la resistencia del material, disminuir su costo o modificar las propiedades del producto a ser moldeado. Entre ellas se encuentran el talco, el cuarzo, el dióxido de titanio (da opacidad), el negro de humo, el polvo de gis, el polvo de madera, el algodón, el amianto, la fibra de vidrio, etc., e incluso algunos de ellos se emplean también como colorantes.

7. Colorantes (pigmentos).

Son sustancias utilizadas para impartir coloración a los --

plásticos e incluyen una gran variedad de compuestos inorgánicos y orgánicos tales como el óxido férrico, los sulfuros de antimonio y de cadmio y el negro de humo.

Estos aditivos, los cuales modifican las propiedades físicas y químicas de los materiales plásticos, se añaden en cantidad adecuada para que el plástico resultante satisfaga los ensayos eventualmente prescritos. Al utilizar el plástico para la fabricación de envases, recipientes, dispositivos o accesorios destinados a usos farmacéuticos, médicos, cosméticos o alimentarios, es muy importante conocer la naturaleza de tales aditivos pues ellos pueden migrar hacia el producto envasado y modificar su olor, color y en muchos casos conferirle toxicidad, provocando reacciones indeseables. Estos aditivos no deben reaccionar con los preparados con los cuales se hallen en contacto, es decir que este contacto, ya sea corto o prolongado, no debe producir ninguna modificación o alteración de las preparaciones.

Algunos tipos de recipientes o dispositivos deben someterse a ensayos particulares (82). En estos casos, el farmacéutico que los utiliza debe conocer la naturaleza química de los componentes principales y aditivos del material plástico debiendo seleccionar con la mayor precaución el material apropiado para una aplicación específica (31).

La industria farmacéutica emplea materiales los cuales, en cuanto a acondicionamiento, utilizan otras industrias; la diferencia radica en la calidad o en las características requeridas

por esta industria, siendo sus especificaciones mucho más rigurosas. Por ejemplo, existen grandes variaciones de permeabilidad no sólo entre polímeros químicamente diferentes sino también entre los de un mismo tipo. También hay productos que permiten sin problemas un cierto grado de permeabilidad por parte del envase, pero en los productos medicinales, salvo pocos casos, ésto no se acepta.

La producción de envases para uso farmacéutico está en estrecha relación con los sistemas de producción y las características de los productos medicinales. El medicamento debe llegar a diversos lugares para su distribución, partiendo de los centros industriales de producción, y resistir las más variadas condiciones climáticas por largos períodos. Es por ello que el acondicionamiento, principalmente en la industria farmacéutica, es una operación de suma importancia (170).

El acondicionamiento de los medicamentos reviste tanta importancia como los demás procesos de la producción, debiendo encontrarse en las mejores condiciones de conservación y estabilidad al llegar al consumidor. Estas condiciones se extienden, desde luego, a la materia prima (181) y a los productos intermedios de la fabricación (301). Cuanto se diga sobre los materiales empleados en la fabricación de los envases incluye también al material de las mezcladoras, los agitadores, los filtros, los aparatos de llenado, etc., los cuales deberán cumplir con las normas de compatibilidad establecidas por estudios preliminares.

De acuerdo con el uso que se les dé, los materiales plásticos deben reunir las siguientes condiciones:

1) Ser resistentes al frío y al calor para asegurar la conservación del preparado ante las variaciones de temperatura y la necesidad de una eventual esterilización por calor.

2) Ser estables frente a factores e influencias desfavorables del medio como son la luz, el aire, el oxígeno, la humedad, la corrosión, los microorganismos, etc. En este caso se añadirán estabilizantes (antioxidantes o conservadores) si es preciso.

3) Ser impermeables e inertes químicamente. El envase mismo no debe ser tóxico ni ceder al contenido agentes de su propia composición o de afuera por permeabilidad. La permeabilidad y la absorción pueden producir una pérdida de principios activos y excipientes, modificar su constitución o producir alteraciones.

4) Poseer resistencia contra la rotura, los choques, la perforación o las deformaciones, ya sean flexibles como el cloruro de polivinilo o de mayor espesor como los poliésteres.

5) Poseer transparencia, en lo posible, para poder apreciar la claridad de las soluciones. La transparencia varía según el espesor y el grado de cristalinidad del material plástico.

Muchos materiales quirúrgicos y farmacéuticos desechables no son ensayados adecuadamente en cuanto a su toxicidad y compatibilidad con los tejidos. Existen técnicas para probar estos artículos y así poder seleccionar de entre los que han sido probados adecuadamente, encontrándose satisfactorios, aquéllos que deben ser utilizados (76). La demanda de materiales médicos y farmacéuticos desechables ha dado como resultado la introducción en el mercado de muchos de tales artículos entre los que se encuentran disponibles jeringas, agujas, viales, catéteres, tubos de drenaje e innumerables artículos desechables. En su mayoría, éstos están hechos a base de un polímero plástico o de alguna de sus mezclas (copolímeros) de menor peso.

Desde el punto de vista farmacéutico, todos estos artículos desechables tienen muchas ventajas sobre los originales reutilizables (285). Las agujas hipodérmicas desechables, por ejemplo, no transfieren hepatitis infecciosa de un paciente a otro (76), y como la punta de la aguja no tiene que soportar inyecciones repetidas, ésta puede ser fabricada mucho más afilada. Debe tenerse mucho cuidado de su esterilización en autoclaves o con gas así como unos controles adecuados. Además, la aguja de uso individual puede ser sellada en el empaque final antes de su esterilización, manteniéndose estéril hasta el momento de usarse.

* Cambiando los plastificantes y otras sustancias químicas en las formulaciones de plásticos puede obtenerse tubos de drenaje con la flexibilidad deseada. Sin embargo, tanto el fabricante como el farmacéutico deben tener cuidado con el uso de eg

tos materiales y compartir la responsabilidad de proteger la salud del paciente cuando los artículos plásticos vayan a funcionar como contenedores o dispositivos para almacenar o administrar productos farmacéuticos, ya que algunos de los plastificantes pueden ser lixiviados y reaccionar con los fármacos contenidos en ellos (482), o pueden ser permeables o solubles en los disolventes que contienen (3, 558).

Las formulaciones del plástico individual o de las mezclas deben ser ensayadas cuidadosamente por métodos de prueba prolongados y severos antes de ser utilizados, efectuando pruebas que simulen condiciones reales de uso y pruebas adicionales para tener un alto grado de seguridad.

Sin duda alguna, los recipientes plásticos constituyen la aplicación principal de los materiales plásticos dentro de la industria de los productos farmacéuticos. Los problemas originados cuando un fármaco o producto farmacéutico se mantiene en contacto con un material plástico utilizado como contenedor o dispositivo de administración (20, 22, 28, 31, 32, 140, 165, 202, 277, 345, 435) pueden agruparse colectivamente dentro de cinco categorías generales:

* 1) Permeabilidad. El oxígeno u otros gases atraviesan el material plástico y modifican la composición del producto farmacéutico contenido en el recipiente o, por el contrario, ciertos constituyentes volátiles del producto envasado pueden escaparse de él.

2) Lixiviación. Uno o varios de los constituyentes del recipiente plástico son liberados hacia el interior del producto envasado.

3) Sorción (comprende adsorción y absorción). Uno o varios de los constituyentes del producto envasado migran de la solución farmacéutica hacia el recipiente plástico.

4) Reactividad química. Uno o varios de los constituyentes del producto farmacéutico envasado reaccionan por enlace covalente con el polímero plástico o con uno de los aditivos que él contiene.

5) Alteración de las propiedades físicas de los plásticos. Como consecuencia de uno o varios de los procesos antes mencionados o debido a efectos del medio ambiente, el contenedor o dispositivo plástico puede experimentar cambios lo suficientemente importantes como para ya no poder efectuar por más tiempo el papel para el cual se destinó.

Por consiguiente, pueden producirse ciertos cambios físicos y químicos los cuales provocan efectos irritantes o tóxicos del producto envasado, confiriéndole propiedades indeseables tales como aspecto alterado, olor desagradable o inestabilidad química. Además, en ocasiones puede manifestarse una degradación ya sea del producto envasado o del recipiente que lo contiene. Los métodos de ensayo elaborados para hacer evidentes --

las consecuencias biológicas resultantes de una interacción entre el empaque plástico y el producto contenido en él, son aquellos en los cuales se efectúan pruebas sobre extractos de los materiales plásticos sometidos a examen. Estas pruebas dan a conocer principalmente la presencia de fenómenos de lixiviación o de sorción.

Interacción de los fármacos con los materiales plásticos.

Uno de los problemas más graves que se presentan en la industria farmacéutica es la reacción entre el medicamento y el material plástico empleado en la fabricación del envase. Otro es el de la adsorción y retención de agentes solubles del medicamento envasado sobre la superficie plástica. Esto adquiere mayor importancia en el caso de fármacos que se encuentran en baja concentración en la formulación, pues de esa manera puede verse disminuida la cantidad de principio activo, reduciendo o perdiendo el medicamento sus propiedades terapéuticas.

El ejemplo más común es el caso de algunos conservadores que se agregan a diversas soluciones (nasales, óticas, oftálmicas, etc.), los cuales se adsorben sobre la superficie del plástico bajando la concentración óptima inhibitoria y permitiendo el crecimiento de bacterias en el líquido envasado. También se ha observado que varios fármacos como la atropina y otros alcaloides reducen su concentración por adsorción sobre la pared plástica.

Numerosos trabajos tratan de la interacción fármaco-plásti

co y de los fenómenos de sorción que también se producen. Uno de ellos es el de Varsano y Gilbert (532); otro es el de Autian (30) quien presenta algunas consideraciones teóricas sobre sorción, equilibrio, difusión y efecto del pH sobre los preparados farmacéuticos.

En un estudio con jeringas desechables, el polietileno y el poliestireno no presentaron ninguna tendencia a unirse con los agentes bacteriostáticos contenidos en las preparaciones utilizadas, pero el nylon de las jeringas plásticas se unió en diferentes grados a agentes conservadores tales como el metilparabenol, el ácido p-hidroxibenzoico, el ácido sórbico, el fenol y el 4-cloro-3-metilfenol. El grado de unión con cada agente dependió de la concentración, la temperatura y la difusión (307, 345).

La unión del ácido sórbico también depende del pH de la solución; un aumento en la acidez de ésta disminuye el grado de unión con el plástico. Sucede lo mismo si se disminuye la cantidad de agua en la solución, reemplazándola por disolventes de menor polaridad. La unión es mayor en forma proporcional a concentraciones más bajas de ácido sórbico (28).

Un estudio posterior sobre la interacción de siete ácidos orgánicos débiles: salicílico, benzoico, m-hidroxibenzoico, p-aminobenzoico, acetilsalicílico, barbital y fenobarbital, con jeringas fabricadas a base de los mismos tres materiales plásticos (polietileno, poliestireno y nylon) mostró la fuerte tendencia del nylon a unirse con los cuatro primeros ácidos, mientras el polietileno y el poliestireno no se unían a ninguno de los siete. En este caso el grado de unión también se vio

influenciado por la temperatura, la concentración y la difusión (277, 307).

Jaminet, al comentar estos trabajos de Autian y cols. realizados con jeringas de nylon, hace notar la disminución de la concentración de los agentes antisépticos en las soluciones, la cual va del 47% con el ácido sórbico al 85% con el clorometilfenol y el metil parabeno, en una semana. Esta pérdida de agentes conservadores puede deberse a que los centros electronegativos de la molécula de nylon forman con los donadores de protones -- que constituyen los agentes utilizados, complejos intermoleculares sólidamente enlazados a la superficie del material plástico. Cualquiera que sea la interpretación que se le dé al mecanismo de este fenómeno, podrían presentarse consecuencias dramáticas si se piensa en una eventual proliferación de gérmenes patógenos debido a una disminución en el nivel de conservador por debajo del efectivo.

Autian y cols. consideran que la unión del ácido sórbico - al nylon es del tipo puente de hidrógeno, aunque frente a moléculas más hidrófobas como los parabenos, tienen un papel predominante las fuerzas de van der Waals (441, 442). Sasaki (455) estudió la fijación de este mismo ácido al acetato de celulosa y al triacetato de celulosa. El primero, en concentración de 0.15% a 25°C, alcanza su equilibrio a los 14 días, fijándose 0.04 g/g de acetato. En los dos casos, tanto el tiempo como la concentración influyen en el grado de fijación.

El mismo Autian (34) señala los efectos de difusión, per--

meabilidad y solubilidad del alcohol bencílico, el ácido benzoico, el benzaldehído, la acetofenona, el 4-metilbenzaldehído y la 4-metilacetofenona a través del polietileno.

Un interesante estudio sobre la conservación de 102 medicamentos en envase plástico de polietileno se presenta en el informe de H.M. Beal. y cols. (46, 47), quienes afirman que raramente se han observado incompatibilidades notorias durante los ensayos efectuados con el envase de polietileno y su contenido; los pocos daños producidos han sido por efecto de la temperatura. Los envases que contienen aceites minerales, bálsamos, etc. se ven afectados por condiciones extremas del medio ambiente, es decir, tanto por las altas temperaturas (60°C) como por las bajas (-54°C). Estas condiciones, junto con el tiempo, pueden modificar las propiedades del material y deformar los envases.

Plásticos y soluciones inyectables.

En el caso de las preparaciones inyectables, la elección del material plástico está condicionada a los ensayos de toxicidad realizados tomando en cuenta la naturaleza de la preparación; estos ensayos se efectúan solamente una vez después de por lo menos tres meses de almacenamiento. Los recipientes y dispositivos destinados a usos farmacéuticos o médicos no deben ser reutilizados, y en lo concerniente a las soluciones inyectables, estos artículos plásticos no deben utilizarse más que para las acucias.

Un material plástico adecuado para envasar inyectables no de-

be liberar, cuando se halle en contacto con un medio acuoso, sustancias tóxicas o pirogénicas ni otras capaces de reaccionar de inmediato o a largo plazo con los principios activos de las soluciones. Tampoco debe catalizar su degradación tanto a la temperatura ordinaria como a la de esterilización. Algunos aditivos permitidos para materiales destinados a proteger alimentos, como --- ciertos antioxidantes y/o plastificantes, no necesariamente pueden serlo para soluciones inyectables (259). Los plásticos mismos, sin aditivos, no ceden nada al agua o a las soluciones acuosas, - salvo quizás algunos polímeros clorados (por ej. el cloruro de po livinilo) los cuales pueden liberar iones cloruro y ácido clorhídrico.

Existen numerosas disposiciones sobre las especificaciones - de los plásticos destinados al envase de alimentos. Por extensión, a veces se emplean estos mismos plásticos para productos medicina les que se administran por vía oral. Tal vez muchos de ellos no - ofrezcan problemas; sin embargo, no debe inferirse de esto que -- aquellos plásticos que resultan inocuos para alimentos y preparados medicinales para administración oral, pueden utilizarse libremente y sin peligro para contener soluciones parenterales o líqui dos biológicos. En un informe de Autian (33) se dan a conocer los efectos toxicológicos y las reacciones adversas originadas por el contacto de los polímeros plásticos con las soluciones parenterales; asimismo, Neuwald (381) plantea los problemas que se presentan con el uso de productos farmacéuticos dérmicos envasados en - contenedores termoplásticos.

Un gran problema con los envases plásticos destinados a soluciones inyectables radica en la temperatura de esterilización y en el tiempo de la misma, condiciones que no pueden soportar especialmente las poliamidas, los policarbonatos, el polipropileno ni el cloruro de polivinilo plastificado (39). Estas características de esterilización favorecen las interacciones entre el envase y su contenido.

Otro problema a resolver en relación a la permeabilidad más o menos marcada que presentan ciertos materiales plásticos es el impedir o al menos reducir el pasaje de vapor de agua y de gases en uno u otro sentido (541). Las poliolefinas, debido a su baja permeabilidad al vapor de agua, sólo permiten una lenta evaporación de las soluciones acuosas, en tanto que las poliamidas y el cloruro de polivinilo resultan útiles cuando debe impedirse o frenarse la eliminación de gases. Cabe recordar que por su espesor estos envases carecen de microporos y por lo tanto no permiten el pasaje de microorganismos (307, 513), siempre y cuando el sellado y/o el cierre de los mismos se haya realizado correctamente.

Hasta el momento no puede afirmarse que algún plástico reúna todas las condiciones óptimas para su empleo en inyectables; sin embargo, hay dos que han venido empleándose principalmente para ello. Uno es el polietileno, impermeable al vapor de agua, químicamente inerte e inodoro. No obstante, carece de una adecuada transparencia y es permeable al aire; algunas soluciones pueden deteriorarse por tal motivo. Se da el caso concreto de las soluciones de ácido p-aminosalicílico. El otro plástico es el cloruro de polivinilo, suficientemente transparente pero no del todo insoluble en

agua, lo que puede ocasionar algún problema. Además, sus aditivos, entre los cuales se encuentran los plastificantes (191), resultan tóxicos por vía endovenosa. Tal es el caso de los ésteres cítricos (356).

Tubos plásticos.

Los tubos de plástico, destinados simplemente a transferir - soluciones a temperatura no mayor de 37°C, no presentan todos los problemas antes mencionados, pues aunque deben poder esterilizarse, la operación no se efectúa con solución dentro de ellos, de modo que los problemas se reducen considerablemente. Además, siendo más corto el período de contacto con las soluciones que en el caso de los envases, la cantidad de aditivos que pudiera volcarse en el líquido que fluye a través de ellos, si es que esto ocurre, sería insignificante. Suele utilizarse con más frecuencia el polietileno y el cloruro de polivinilo plastificado para la fabricación de estos dispositivos.

No obstante las ventajas que pudieran presentar los tubos plásticos, en un estudio (27) realizado con estos dos polímeros no se presentaron problemas con el polietileno pero sí con el cloruro de polivinilo, debido a los aditivos. Varios investigadores notaron que las tuberías de PVC utilizadas en la práctica médica como dispositivos de administración o recolección liberaban varios de sus constituyentes hacia diversos tipos de sistemas disolventes empleados comúnmente en la elaboración de medicamentos. Puesto que muchas formulaciones pueden ser utilizadas para fabri-

car estas tuberías, es aconsejable realizar pruebas de toxicidad - aguda previas a su utilización para revelar si los dispositivos de administración contienen algún ingrediente o ingredientes que produzcan una respuesta tisular tóxica cuando el material sea implantado en animales.

Los resultados de diversos estudios de toxicidad efectuados - con tuberías hechas a base de materiales plásticos han revelado - que bajo las condiciones experimentales establecidas en cada estudio, varios de los tubos produjeron respuesta tisular mientras que otros no.

El trabajo de Brewer y Bryant (76) puede citarse como un ejemplo para demostrar la toxicidad de los materiales plásticos. Ellos encontraron que ciertos dispositivos plásticos desechables comúnmente utilizados en la práctica farmacéutica y médica causan sensibilidad tisular cuando son implantados en tejidos animales por períodos cortos de tiempo (de 3 a 7 días). Cruickshank y cols. (127) sugieren el uso de cultivos de tejido como un método de prueba para los plásticos, mientras que Timms (511) ha realizado pruebas de infectividad en ratones y en el ganado vacuno utilizando dos cepas diferentes de *Babesia* spp. Los contenedores de polipropileno de baja densidad y de poliestireno resultaron ser no tóxicos, pero los de cloruro de polivinilo redujeron significativamente la viabilidad de ambas especies de *Babesia*. El plastificante presente en cantidades variables sobre la superficie de los contenedores tóxicos fue, más probablemente, el material inhibitorio.

Otro estudio sobre el efecto de los plásticos en los tejidos

es el realizado por Lawrence y cols. (305), quienes investigaron la toxicidad de 48 dispositivos plásticos de administración disponibles comercialmente mediante técnicas de implantación en conejos, ratas y ratones; la mayor parte de las tuberías eran de cloruro de polivinilo. Estos investigadores efectuaron exámenes morfológicos e histopatológicos en el sitio de la implantación encontrando que 25 de las muestras ensayadas producían una respuesta tóxica después de una semana de contacto con el tejido (358, 509). Las técnicas de cromatografía gaseosa y las pruebas de implantación indicaron que el agente perjudicial no era el plastificante sino los compuestos organometálicos utilizados como estabilizantes e incorporados al material plástico en cantidades mínimas, los cuales migraban del tubo causando la respuesta tóxica en el tejido. Aún cuando no se utilizaron condiciones estériles en los ensayos de implantación, se excluyen las infecciones como los agentes causantes en la producción de las respuestas tóxicas ya que las muestras control fueron implantadas bajo condiciones experimentales idénticas; las pruebas bacteriológicas confirmaron este hecho sobre el tejido "tóxico" en contacto con el material plástico.

En su mayoría, estos dispositivos ya habían sido empacados unitariamente en cajas de cartón selladas y listas para su distribución y utilización, lo cual representa un gran peligro para el usuario.

Efecto indirecto del material plástico sobre el tejido.

Lixiviación de constituyentes hacia las soluciones. Uno de -- los principales problemas que se presentan con los materiales plás-- ticos es la posibilidad de lixiviación de uno o más de los ingre-- dientes de un envase o dispositivo plástico hacia la sangre, pro-- ductos parenterales y otras soluciones, lo cual puede ocurrir du-- rante su recolección, almacenamiento o administración (68, 307, -- 390). Esto puede considerarse como un efecto indirecto sobre el te-- jido ya que en este caso el plástico en sí no tiene un contacto - real con el tejido. Por supuesto, se asume que el plástico es un - material polimérico compuesto (contiene aditivos) el cual ha sido tratado con uno o varios de estos agentes para mejorar la calidad del dispositivo.

A fin de evaluar el material plástico de un dispositivo y de seleccionar el que más convenga para una determinada solución, ca-- be señalar que no todos los materiales se comportan en la misma -- forma frente a distintas soluciones o bajo condiciones diferentes. Un determinado dispositivo plástico en contacto con solución sali-- na puede revelar que no hay lixiviación, pero frente a otro siste-- ma disolvente o a otras condiciones de pH pueden estar presentes - en la solución cantidades significativas del constituyente lixi-- riado (33). El problema se complica aún más si se considera la --- gran variedad de productos parenterales que pueden estar en contac-- to con un dispositivo plástico.

Autian y Brewer refieren la producción de accidentes graves, incluso la muerte de animales, por el empleo de jeringas desecha--

bles debido a la liberación de un ingrediente tóxico de su composición hacia diferentes soluciones aplicadas por varias vías. Estos investigadores informan en un estudio sobre una aguja hipodérmica desechable con centro de plástico que ésta había liberado un constituyente del centro plástico hacia una solución salina, la cual - por inyección intravenosa provocó la muerte a los ratones del experimento (19). Un nuevo trabajo de Brewer y Bryant (76) con varios dispositivos desechables (aguja) demostró que los materiales plásticos compuestos pueden producir un efecto tóxico cuando son expuestos primero a varios sistemas disolventes parenterales y luego son inyectados en animales por diferentes vías.

Desafortunadamente, la información que se tiene sobre los problemas de toxicidad parece indicar que los aditivos adecuados para empaques de alimentos también se consideran seguros para formar parte de dispositivos plásticos utilizados en medicina. Esta suposición puede ser verdadera, pero si no lo fuera podría representar un grave daño para la salud pública. No es fácil obtener esta información con respecto a humanos, pero los experimentos preliminares con animales realizados por Meyers y cols. (356) sobre un grupo de ésteres del ácido cítrico utilizados como plastificantes revelaron qué tan erróneos pueden ser los programas de prueba oral - cuando se extrapolan a la administración parenteral. Estos investigadores estudiaron el comportamiento de los ésteres por vía oral - en ratones, ratas y conejos, demostrando ser inocuos; sin embargo, al administrarlos parenteralmente notaron que todos los ésteres -- presentaban un marcado efecto sobre el sistema nervioso central.

Una dosis única (dependiendo la concentración del éster particular) mató a estos animales en un período de varias horas.

Tanto éste como los demás casos presentados nos llevan a -- preguntarnos sobre los efectos que pueden tener otros aditivos -- utilizados en las formulaciones de plásticos sobre los animales y las personas por vías diferentes a la oral si son lixiviados hacia las soluciones.

La utilización de los plásticos se ha extendido cada vez más, y muchos prácticos que no tienen información sobre los problemas que presentan piensan que se trata de materiales inertes los cuales pueden ser utilizados sin ninguna precaución reemplazando al vidrio, al caucho y a los metales en la fabricación de envases y dispositivos de administración.

Existen numerosos trabajos referentes a la toxicidad de estos polímeros y sus aditivos sobre animales y pocos sobre humanos. A este respecto cabe mencionar algunos otros problemas que con -- más frecuencia se presentan, como es la permeabilidad del polietileno a los gases y sustancias volátiles (41, 152), la penetración a través de éste y otros materiales plásticos de aceites volátiles que modifican el aroma del contenido (389) y los cambios de color y formación de precipitados por almacenamiento prolongado de ciertos fármacos y soluciones en envases de polietileno; la -- descomposición del agua oxigenada debido a los catalizadores presentes en el envase plástico; la formación de compuestos solubles tóxicos (principalmente de bario y de cadmio) originados por derivados metálicos de los catalizadores; la contaminación después -- del empaque ocasionada por reacciones entre preparados líquidos y

contenedores plásticos (29, 464); la liberación de sales a las soluciones o la absorción de principios activos por los envases plásticos; los cambios de color y sabor de una suspensión de tetraciclina envasada en plástico; la disminución en la estabilidad de emulsiones contenidas en envases plásticos; la impregnación de cantidades variables del producto en elaboración por retención en las juntas y tubos de plástico utilizados para fabricar los envases; la disolución del plástico por su contenido; la toxicidad de los productos de descomposición térmica del polímero (316), etc.

El trabajo de Autian y su grupo (21, 24) hace evidente la idea de que cada sistema farmacéutico particular va a influir en la liberación de uno o varios constituyentes del material plástico de los envases y dispositivos, lo cual debe ser suficiente para poner verdadero interés en las interacciones fármaco-plástico como un riesgo potencial para los pacientes.

Lixiviación de constituyentes a la sangre. La claridad, desechabilidad e irrompibilidad así como las propiedades hemorrepelentes de ciertos plásticos hacen que estos materiales poliméricos sean útiles en la fabricación de dispositivos para recolectar, almacenar y administrar sangre (285). Sin embargo, pueden surgir problemas si el material plástico no es seleccionado con cuidado, formulado correctamente, controlado en su producción y, finalmente, ensayado en forma adecuada.

La superficie de un recipiente de vidrio puede alterar la viabilidad de la sangre. Desde que comenzó el siglo, ya Bordet y Gengou

(65) Habían notado que se retardaba el tiempo de coagulación de la sangre cuando la superficie del recipiente era recubierta con petrolato o parafina. Después, con la introducción de los recubrimientos de silicona, se obtuvieron los mismos resultados pero de un modo -- más aceptable (262). Estos recubrimientos disminuían la fuerza adhesiva entre la sangre y el vidrio (hemorrepeleante, no humectable), -- suavizando la superficie de éste. Por consiguiente, el uso de los plásticos para ser utilizados en contacto con la sangre parecía ser ideal debido a su hemorrepeleancia.

Siguió investigándose sobre los contenedores plásticos utilizados para el almacenamiento de sangre, y Walter (543) introdujo el contenedor de cloruro de polivinilo con la esperanza de que los dispositivos hechos con este material retardaran la coagulación y causarían menos daño a la sangre. Desde entonces se han hecho varios -- cambios en la formulación del material plástico con este propósito.

Ahora se tiene una evidencia más convincente de que el efecto tóxico producido por ciertos contenedores plásticos se debe en realidad a la liberación de un constituyente del contenedor hacia la sangre y no a la superficie del contenedor en contacto con ésta. Debe recordarse que un material plástico generalmente contiene otros ingredientes los cuales le imparten ciertas propiedades al plástico. En el caso de los contenedores para almacenar sangre, los plastificantes, estabilizantes y otros aditivos se añaden con el fin de hacer posible la fabricación del contenedor en forma de bolsa flexible. Así, existe la posibilidad de que algunos de los aditivos sean lixiviados a la sangre y provoquen la pérdida de su viabilidad; desgraciadamente, se ha encontrado que esto sucede (68, 390, 417).

Strumia y cols. (497) demostraron que tanto los contenedores de plástico como los de vidrio (solo y recubierto con silicona) pueden liberar un constituyente el cual, por consiguiente, actuará como agente tóxico para las células sanguíneas sin importar ni la superficie ni la propiedad hemorrepeleante del contenedor como factor importante para la conservación de la sangre.

Los informes de Ballinger y Cohn (42) y de Wiener (550) sobre la conservación de la sangre indican claramente que no existe una prueba real de la mayor protección para la sangre (eritrocitos) que pudiera proporcionar un contenedor plástico con respecto a uno de vidrio. No obstante, parece ser que los plásticos presentan ciertas ventajas sobre el vidrio para la conservación prolongada de las plaquetas y leucocitos (185, 282). El almacenamiento de productos sanguíneos en bolsas de plástico ha provocado en algunos casos cambios físicos en el producto. El mismo producto, almacenado en frascos de vidrio, no reveló tales cambios.

Las propiedades de superficie adquieren importancia cuando la sangre se hace pasar a través de uno o varios tubos para determinado propósito. Es lógico pensar que la sangre se verá menos afectada si se le hace pasar a través de tubos con una superficie interna lisa que si se utilizan tubos cuya superficie sea áspera (494). También debe tomarse en cuenta que otros factores importantes tales como la velocidad de flujo, el tiempo de contacto, el material particular y las técnicas utilizadas para hacer circular la sangre a través de los tubos, influyen en el período de conservación de las células rojas sanguíneas. Aunque estas variables no cambien, la super

ficie interna del contenedor juega un papel importante para ayudar a conservar o para destruir los componentes sanguíneos los cuales pueden ser sensibles al shock.

En la actualidad está haciéndose mayor uso de los dispositivos extracorporales para la circulación en las operaciones a corazón --abierto. En estos casos, la sangre es oxigenada fuera del cuerpo y luego se le hace pasar de nuevo a través de él, generalmente mediante el uso de varios conductos. Estos conductos plásticos son con --frecuencia del tipo polivinílico, necesitando la adición de otros --ingredientes para tener unos tubos adecuados. Estos aditivos, sin --embargo, producen efectos tóxicos al ser liberados hacia la sangre.

Meyler y cols. (358) demostraron la lixiviación de varios constituyentes de un tubo de cloruro de polivinilo a la sangre produciéndose un paro cardíaco prematuro y fibrilación ventricular en el corazón de rata aislado y perfundido. Estos investigadores indican que sólo algunas marcas de tubos de cloruro de polivinilo produjeron esta reacción adversa.

En otro estudio con tubos de PVC (377) se observó que los plasticantes liberados de una unidad de hemodiálisis daban lugar a la aparición de hepatitis. Keith y cols. (276) informan sobre un lote de tubos plásticos los cuales incrementaron el efecto hemolítico en la sangre que estuvo en contacto con ellos. Esta observación sugirió a Hirose y cols. (232) que el incremento significativo en la incidencia de complicaciones renales durante la desviación de la circulación extracorporal en los pacientes se debía tanto al plástico particular como al método de esterilización, en el cual se utilizó óxido de etileno (39). Estos investigadores notaron que la esterili-

zación con este gas incrementaba la tendencia a la hemólisis en --- muestras sanguíneas almacenadas en envases plásticos, aunque el --- plástico mismo también influye en la velocidad de hemólisis.²

Por consiguiente, existe la posibilidad de tener consecuencias muy serias durante la circulación extracorporal en humanos, sobre todo si se utiliza una marca incorrecta de plástico, originándose reacciones tóxicas al liberar a la sangre alguno de sus aditivos.

Ha surgido otro problema por el uso de tubos plásticos en las máquinas de corazón-pulmón. Generalmente los tubos son recubiertos con silicona, y si ésta no ha sido horneada sobre el plástico durante su fabricación, lo cual sucede con frecuencia, existe la posibilidad de que la sangre lave y elimine las partículas de silicona del plástico durante su circulación a través de los tubos. Lindberg y cols. informan que esto ha ocurrido en humanos (330). En su estudio se indica que murieron 10 pacientes después de la cirugía de corazón; en la necropsia se encontraron coágulos refringentes de silicona en los capilares del riñón, del cerebro y del corazón.

En un estudio con animales se comprobaron los resultados obtenidos con humanos en relación a los recubrimientos de silicona los cuales causaron embolia y muerte en ellos. Resultados similares fueron obtenidos por Helmsworth y cols. (90) quienes también encontraron coágulos de silicona en los glomérulos renales de pacientes y animales. La silicona provenía de la bomba oxigenadora (223), la --

2 Se observó que si el plástico esterilizado con óxido de etileno se guardaba durante los 7 días anteriores a su contacto con la sangre, el gas no ejercía ningún efecto adverso sobre ésta.

cual había sido tratada con este polímero para eliminar las burbujas formadas.

A medida que se introducen materiales nuevos como componentes en la formulación de diversos tipos de dispositivos extracorporales, es necesario que el material sea evaluado biológicamente para prevenir cualquier riesgo innecesario para el paciente. La reutilización de ciertos dispositivos plásticos después de su lavado, enjuagado y esterilización requiere una nueva evaluación de sus componentes, - ya que estos tratamientos pueden afectar en gran medida al material plástico, lo cual por turno producirá un efecto adverso en el paciente.

Es obvia la necesidad de una mayor investigación en esta área para protección del paciente.

Envases a base de películas alveolares (blister).

Los materiales utilizados en este tipo de envase tienen propiedades un tanto diferentes entre sí; por lo tanto, la selección del material adecuado para una aplicación específica depende de las propiedades de cada material plástico así como del examen de problemas específicos. El hecho de que los materiales termoplásticos tengan propiedades diferentes permite solucionar algunos problemas mediante el empleo de dos y en algunos casos tres materiales que sumen sus propiedades positivas. Puede utilizarse una lámina constituida por películas de polietileno y cloruro de polivinilo unidas con un adhesivo a base de resinas poliéster, el cual además de unir

las disminuye la permeabilidad a los gases.

Aunque los envases a base de películas alveolares no dan origen a reacciones adversas o efectos tóxicos, uno de los principales problemas que presentan es la permeabilidad a los gases, al vapor de agua, al oxígeno y, en algunos casos, al anhídrido carbónico --- (513). Si el producto a envasar es muy higroscópico o atacable por el oxígeno del aire, este tipo de envase no se recomienda, o por lo menos debe protegerse todo el conjunto con recursos adicionales.

Los gases pueden penetrar a través de la lámina plástica termoformada o por poros existentes en la hoja de aluminio utilizada como tapa. Se ha demostrado que el efecto principal es originado por la permeabilidad de la película plástica.

Películas compuestas.

Un tipo de envase muy difundido en la industria farmacéutica es el constituido por películas de materiales laminados unidas entre sí por adhesivos termosellables (514). Esto se hace para disminuir la permeabilidad y con frecuencia son diferentes los materiales que se superponen. Por lo general se asocia una película de naturaleza hidrófila, como por ejemplo el celofán, con una lipófila - como el polietileno. Por razones de orden práctico, la hoja de polietileno va en la parte interna pues es más fácil de soldar. Debido a esto, es posible fabricar hojas impermeables a las esencias y compuestos aromáticos, por lo general lipófilos (41).

Flück hace referencia al empaque de fármacos con esencias utilizando complejos laminares como el indicado. Al cabo de un año la

esencia habfa migrado al plástico, del cual podía extraerse. Debido a su lipofilia, ésta llegó a impregnar la película polietilénica, no pudiendo llegar hasta la película hidrófila de celofán (174).

Cada película tiene características propias de permeabilidad a los distintos gases. Algunas constituyen una buena barrera para ciertos gases y mala para otros, pero combinando dos o más películas adheridas entre sí puede lograrse un laminado compuesto que reúna las mejores características de sus componentes.

Alimentos en contacto con materiales plásticos.

Una gran proporción de la extensa serie de polímeros fabricados hoy en día se utiliza en aplicaciones que involucran el contacto con alimentos y bebidas, particularmente en el empaque de comestibles y alimentos preparados (412), aunque también se usan en la fabricación de recipientes, utensilios de cocina, equipo de procesamiento en las fábricas de alimentos y en todas las industrias donde se manejan alimentos en grandes cantidades.

Sin duda alguna, la seguridad de los alimentos así como la del agua para beber representa uno de los principales aspectos, si no el más importante, en lo que respecta a la salud de los seres humanos. Por tal motivo, cabe mencionar los estudios que se han efectuado con uno de los polímeros más comúnmente utilizados en el empaque de alimentos: el cloruro de polivinilo. No obstante todas las aplicaciones que tiene tanto en la industria alimentaria como en la farmacéutica, también es uno de los materiales plásticos que provi-

ca mayor cantidad de reacciones adversas y efectos tóxicos debido a su monómero de partida.

El cloruro de polivinilo (PVC) es uno de los materiales más importantes para el empaque de alimentos. Sin embargo, este polímero generalmente contiene compuestos de bajo peso molecular como plastifificantes, estabilizantes, algunas otras ayudas del proceso y el monómero residual, los cuales pueden desorberse del polímero y migrar hacia el alimento contenido en él. Desde el descubrimiento de que el monómero cloruro de vinilo (VCM) es un agente carcinógeno potencial y debido al posible efecto de los diferentes migrantes sobre la cualidad sensorial y los aspectos de seguridad del alimento, la desorción y la migración han recibido una creciente atención y en años recientes se ha dedicado mucho esfuerzo al estudio de este asunto (106, 132, 169).

En uno de tales estudios (287) se investigaron los efectos de sorción/desorción del cloruro de vinilo en los sistemas simulados PVC/VCM/agua, PVC/VCM/aceite de maíz y PVC/VCM/heptano. Este trabajo, junto con uno previo realizado por Morano y cols. (364) y Kash-tock (272), ha demostrado que el coeficiente de partición del VCM en los sistemas PVC/fase de contacto es, como se determinó mediante estudios clásicos de sorción, dependiente de la concentración, especialmente a ~~concentraciones~~ muy bajas del monómero.

Este comportamiento fue atribuido a la sorción sobre sitios activos presentes en el polímero (405, 406). A concentraciones muy bajas del monómero las moléculas de éste son sorbidas sobre los sitios más activos. Con el incremento en la concentración del monóme-

ro se ocupan sitios menos fuertes en el polímero resultando en un proceso de desorción dependiente de la concentración (188-190). Es tos resultados indican que la concentración del monómero es el fac tor principal en la migración del cloruro de vinilo. A concentra-- ciones suficientemente bajas no existe la posibilidad de que ocu-- rra una migración de VCM hacia el alimento contenido en un empaque de PVC, pero si aumenta su concentración irremediablemente será - liberado del polímero y producirá los efectos tóxicos ya menciona-- dos.

Otra forma de contaminación de los alimentos y bebidas se pre senta durante su acondicionamiento en botellas desechables de plás-- tico (306). Obviamente, estos envases también contienen pigmentos, antioxidantes, plastificantes (3, 558) y otros aditivos los cuales, al ser lixiviados, entran en contacto con el líquido envasado: agua potable (224, 269, 470), aceites vegetales, leche, jugos, refres-- cos, etc. y lo contaminan, pudiendo llegar a producir efectos dra-- máticos como el observado con el catalizador de una resina plásti-- ca, cuya ingestión resultó fatal (91).

Las botellas plásticas en las cuales se envasan aceites comes-- tibles y otros alimentos son sospechosas de provocar tumores y cánc-- cer. En consecuencia, este tipo de envase así como muchos otros -- elaborados a base de cloruro de polivinilo representan un grave - peligro para la salud (350).

Ya en algunos países desarrollados se ha prohibido, aunque to-- davía en un nivel bajo, la producción de estas botellas pues el ma-- terial de que están hechas migra e interacciona con los alimentos

envasados (369). Este efecto se ha observado con las botellas utilizadas para envasar aceites de girasol, de soya y de cártamo principalmente, los cuales tienen afinidad por el cloruro de vinilo -- que se descompone liberando ácido clorhídrico; por lo tanto, la -- contaminación que produce es mayor.

El fenómeno de descomposición se hace evidente por unas botellas más viejas y opacas las cuales se tornan grasosas y porosas, activándose el proceso microbiológico de contaminación. Por consiguiente, lo mejor es utilizar estos envases lo más pronto posible después de haberlos adquirido para evitar problemas de salud.

Lo anterior se comenta en un estudio efectuado por la Asociación Mexicana de Estudios para la Defensa del Consumidor (AMEDC), indicando que desde 1973 ha venido haciéndose notar a los consumidores el peligro que representa el uso de envases de plástico, tanto para el aceite comestible como para empacar las carnes frías y otros alimentos. En consecuencia, lo más recomendable es que tanto los aceites comestibles como otros productos líquidos sean envasados en botellas de vidrio las cuales ofrecen un alto nivel de seguridad para el consumidor.

Pudiera pensarse que los gases producidos por los materiales plásticos en contacto con los alimentos no afectan nuestra salud; sin embargo, esta idea es errónea. Tal es el caso del daño ocasionado en algunos vegetales por los gases emitidos de los materiales plásticos utilizados como envoltura (255). Los vegetales que se vieron afectados por los empaques plásticos fueron el pepino, el tomate, la berenjena y el pimiento, así como también la fresa.

En este mismo estudio también se probaron 25 plastificantes de los cuales el diisobutil ftalato demostró ser el más tóxico, seguido por el bis (2-etilhexil)adipato, el diisodecil adipato, el oleato de butilo y el ftalato de dibutilo, como se manifestó por los síntomas cloróticos. La sensibilidad de estos vegetales hacia el diisobutil ftalato aumentó en el orden: berenjena < fresa < pimienta < tomate < pepino.

Para completar el estudio se examinaron 29 estabilizantes --- siendo el trifenil fosfito, el monolauril difenil fosfito y algunos complejos de compuestos orgánicos los más tóxicos.

En la evaluación de los accesorios plásticos de una marca de refrigeradores se encontró que el aire presente dentro de ellos -- contenía estireno, formaldehído y amoníaco (6). Estos compuestos -- eran liberados por los accesorios y recubrimientos plásticos siendo absorbidos por los alimentos y el agua aún después de 4-5 meses de estar almacenados dentro del refrigerador. Los estudios efectuados para analizar las concentraciones presentes de las sustancias extraídas de los accesorios indicaron que no existe confiabilidad ni seguridad en el almacenamiento de alimentos y bebidas en refrigeradores que contienen accesorios y recubrimientos plásticos interiores.

La responsabilidad del fabricante de los artículos plásticos no termina con la inspección cuidadosa de la formulación original, sino que deben efectuarse pruebas sobre cada lote pues los plastificantes, los estabilizantes y los mismos materiales plásticos pueden cambiar de lote a lote sin que se entere el fabricante.

En la actualidad se sigue un programa de investigación activo

y meticoloso para eliminar los problemas generados por el uso de -- los plásticos, o por lo menos para tratar de evitarlos por conve--- niencia de todos, tanto de los fabricantes como de los usuarios.

Elastómeros y preparados farmacéuticos.

El caucho y los elastómeros se utilizan en la fabricación de - tapones para envases farmacéuticos, tanto para soluciones acuosas y oleosas como para polvos, liofilizados o no, pero sensibles a la hu medad.

Los tapones, utilizados como dispositivos de cierre para los - envases, no sólo deben considerarse como parte del contenedor; tam- bién deben permitir la remoción del producto cuando sea necesario, lo cual generalmente se consigue mediante la penetración única o -- múltiple de una aguja hipodérmica, como sucede con las soluciones - inyectables.

Además de las propiedades indispensables que debe poseer un ta pón de goma: permitir fácilmente el paso de una aguja hipodérmica, cerrándose de inmediato el orificio al extraerla; permitir su este- rilización por cualquier técnica utilizada, y poseer flexibilidad, resiliencia y elasticidad para poder adaptarse a la boca del envase, es de gran importancia que cumpla con las siguientes condiciones -- (538) :

- tapar bien el frasco,
- ser impermeable a los líquidos y a los gases,

- no ceder nada al contenido del envase, y
- no tomar nada de él.

Para que el caucho natural y los elastómeros se comporten en la forma conocida, es decir, para que posean elasticidad y flexibilidad, se les somete a la vulcanización, tratamiento mediante el cual se mejoran algunas de sus propiedades útiles en la fabricación de artículos y dispositivos que tantas aplicaciones tienen en medicina y odontología así como en la industria farmacéutica. El principal ingrediente utilizado en el proceso de vulcanización es el azufre (incorporado en un 4-10%), aunque es común que se añadan óxidos metálicos (de cinc) como activadores y compuestos nitrogenados o azufrados como aceleradores, siendo los más efectivos el mercaptobenzotiazol y el disulfuro de tetrametiltiuram. Se adicionan también agentes antioxidantes como el selenio y el telurio, generadores de radicales libres como los peróxidos orgánicos, agentes de relleno (cera y sulfato de bario), ácidos grasos, aceites y colorantes.

De todos los constituyentes añadidos al caucho y a los elastómeros durante su fabricación, revisten importancia por su reactividad y por la solubilidad de sus compuestos los activadores de óxido de cinc y los compuestos sulfurados que actúan como aceleradores, y por ello son de temer, ya que pueden actuar en contra de la estabilidad del preparado y manifestar efectos tóxicos. Los demás, a lo sumo, pueden aparecer como partículas indeseables en las soluciones.

Aunque el cinc, presente aparentemente en la superficie pueda quitarse por lavado, lo cierto es que se halla en las soluciones

ya sea por migración de nuevas cantidades de éste desde el interior de la goma o por penetración de la solución en la misma. El cinc disuelto no sólo puede alcanzar una concentración considerable, también puede provocar la formación de partículas insolubles por interacción con los componentes de la solución. La temperatura y el pH influyen en esta liberación del cinc.

El azufre de la vulcanización con frecuencia contiene sulfuros los cuales aparecen en la superficie del caucho, pudiendo producir la precipitación de varios metales (239). Jaminet (261) señala que los mercaptanos provenientes de la transformación de ciertos agentes de vulcanización reaccionan con los conservadores mercuriales de las soluciones, principalmente las de penicilina, inactivándola y formando sulfuro mercúrico el cual ennegrece y contamina el producto envasado (533).

Los lubricantes de moldes, como el estearato de cinc y la creta, forman una película sobre la superficie del caucho la cual puede desprenderse al contacto con los líquidos envasados.

Los pigmentos de óxido férrico, los sulfuros de antimonio o de cadmio y el negro de humo añadidos a ciertos cauchos destinados para uso industrial deberían ser prohibidos a causa de su alta toxicidad; las sales de cadmio y de bario y en general los compuestos orgánicos de nitrógeno y azufre constituyen agresivos potenciales capaces de provocar reacciones de irritación tisular e inflamaciones en las zonas de contacto.

Algunos procesos de importancia respecto a los cierres de caucho y elastómeros son los que se mencionan a continuación:

Adsorción y Absorción.

Tiene gran importancia que numerosos conservadores incorporados a las soluciones envasadas en contenedores para dosis fraccionadas sean absorbidos por el tapón y a veces, en un segundo paso, -- eliminados del mismo. En realidad, no sólo es responsable el conservador sino también el elastómero mismo en virtud de los cambios que puede sufrir en su constitución.

En la tabla 5 se indica la distribución (%) de algunos conservadores entre el cierre de caucho y el agua.

Una disminución del azufre como agente de vulcanización o el reemplazo de la carga de sílice por óxido de cinc permiten reducir la capacidad de absorción de los agentes conservadores. Sin embargo, cada tipo de elastómero observa una conducta diferente.

También se ha propuesto (450) la utilización de una parafina -- la cual, aunque disminuye la absorción, obtura la aguja. Según Lachman (296, 297), el empleo de resinas epoxi reduce el pasaje de los integrantes del elastómero a la solución pero no impide del todo -- la absorción de los conservadores. El revestimiento de los tapones de caucho natural y poliuretano con una película de teflón permitiría reducir sensiblemente la absorción de algún conservador, siendo éste tal vez el tratamiento más adecuado.

Permeabilidad al vapor de agua.

Bloom (63) indica en sus ensayos que los tapones de caucho bu-

Tabla 5. DISTRIBUCION DE LOS BACTERICIDAS
ENTRE EL CAUCHO Y EL AGUA

Bactericida	Distribución (%)	
	caucho	agua
Fenol	25	75
Cresol	33	67
Clorocresol	85	75
Clorobutol	80 - 90	10 - 20
Alcohol bencílico	15	85
Alcohol diclorobencílico	90	10
Cetrimida	80 - 95	5 - 20
Nitrato fenilmercúrico	95	5
Metilparabeno	10	90
Propilparabeno	30 - 40	60 - 70

tilo en forma de disco permiten el pasaje de humedad en forma más marcada que otros tipos de caucho reconocidos como permeables, atribuyendo ésto a la forma de los dispositivos de cierre. Jaminet (261) explica la deficiencia diciendo que se debe a un estado de deformación permanente mayor que en los otros cauchos. Esta es una característica del elastómero, y cuando el espacio comprendido entre el cuello del frasco y el dispositivo de aluminio aumenta por efecto de las variaciones de temperatura, el tapón no se dilata lo suficiente como para llenar el espacio, dando margen a una entrada significativa de vapor de agua. Con todo, los tapones de caucho butilo y algunas variedades de caucho natural se muestran superiores a los de caucho nitrilo y de elastómero de silicona.

Liberación de componentes.

Se presentan incompatibilidades con el contenido de los envases por liberación de ciertos constituyentes solubles del elastómero. Muchos de los problemas de incompatibilidad observados entre la goma y las soluciones se deben a esta "extracción". El análisis del extracto muestra la presencia de pequeñas cantidades de aceleradores, antioxidantes, antiozonizantes, aceites del procesamiento, sulfuros, etc. Los efectos de la liberación de estas sustancias se manifiestan principalmente por coloración, precipitación, cambios del pH y de la concentración del principio activo (239). La liberación de sales de cinc por una solución ácida produjo la precipitación de insulina (261).

Lamentablemente, en ocasiones es imposible eliminar estos inte

grantes del elastómero debido precisamente a que ellos le confieren las propiedades físicas y mecánicas deseables. Cuando se presenten situaciones como ésta, puede acudirse al recurso señalado anteriormente sobre el recubrimiento del tapón con una película de teflón o de resina epoxi en la superficie que se halla en contacto con la solución.

Reactividad química superficial.

La estructura de los elastómeros está formada por numerosas uniones no saturadas las cuales constituyen puntos de ataque para la oxidación y la ozonización, los dos ejemplos más comunes de reactividad superficial de los elastómeros (239). El oxígeno ataca a la goma a través del mecanismo autocatalítico de radicales libres reduciendo su flexibilidad, elasticidad y resiliencia por destrucción parcial del entrecruzamiento de las cadenas poliméricas. Por esta razón se incluyen antioxidantes en la formulación de los elastómeros.

El ozono reacciona directamente con la goma para formar un ozónido con su hidrocarburo básico. Es común que ocurra esto con el caucho natural y el copolímero de butadieno-acrilonitrilo (caucho nitrilo); el caucho butilo y el de neopreno son relativamente resistentes a este ataque mientras que el poliuretano es inatacable. El ozónido formado es duro y quebradizo y forma una película que protege al material de cambios posteriores. Para defender la superficie de esta reacción se agregan a la formulación agentes antiozonizantes, generalmente en forma de ceras parafínicas o aceites los cua-

les forman una película protectora en la superficie del elastómero.

Debido a las incompatibilidades que presentan los cierres de elastómero, es necesario seleccionar cuidadosamente los materiales a utilizar para fabricar los tapones, tomando como base los experimentos efectuados con la solución envasada la cual estará en contacto con estos dispositivos.

* * *

En base a los ensayos que se efectúan sobre el material plástico o de caucho y las soluciones en contacto con ellos, se toma como prueba de incompatibilidad o toxicidad cuando:

- uno o varios componentes del plástico son extraídos por el líquido estudiado,
- se produce hinchamiento del envase o cierre en cuyo contacto se halla el líquido,
- el recipiente o la pieza se resquebraja,
- se produce coloración u opacidad del material,
- el líquido rezuma a través del recipiente.

Se provocan estas potenciales incompatibilidades sumergiendo las muestras de material plástico o de caucho en los diferentes líquidos a temperatura ambiente durante un tiempo determinado. Luego se lavan con agua destilada, se secan, se pesan y se observan cuidadosamente. Se analiza el líquido de perfusión y cuando es posible se determina el residuo.

7. NORMAS DE CONTROL.

Un análisis de los problemas de toxicidad que se han presentado en este estudio indica claramente que los materiales poliméricos, sobre todo los polímeros sintéticos, no son tan seguros como pudiera haberse pensado. De ninguna manera esto sugiere la prohibición o eliminación de los polímeros tanto de los campos farmacéutico, cosmético y alimentario como de la práctica médica, pues son muchas las ventajas que pueden tenerse con su utilización. -- Por tal motivo, lo más conveniente es el establecimiento de reglamentos y normas para tratar de controlar en lo posible los efectos tóxicos originados por estos materiales y así poder tener la seguridad de que serán utilizados sin mayores riesgos para el uso propuesto.

Estas normas obviamente deben comprender la ejecución de métodos de ensayo físicos, químicos, biológicos y microbiológicos; además, deberán estar incluidas en los códigos oficiales para asegurar una base legal durante su utilización.

Normas de control para productos dérmicos.

No obstante una gran parte de las preparaciones dérmicas está constituida por los medicamentos los cuales tienen una acción terapéutica, es innegable la necesidad de un control similar tanto para éstos como para los productos cosméticos de aplicación cutánea. En efecto, los productos cosméticos dérmicos comprenden -- por un lado a los productos de higiene utilizados para el cuidado

del cuerpo en general, y por otro lado a los productos cosméticos propiamente dichos destinados al cuidado de la belleza. Las preparaciones de higiene no terapéuticas son muy diversas y los productos cosméticos son comúnmente utilizados tanto por la mujer como por el hombre.

Su aplicación permanente y repetida requiere la necesidad de proteger la salud pública, exigiendo una garantía de inocuidad la cual sólo puede lograrse con un control regular durante la elaboración del producto (este control se vuelve necesario en caso de utilizar una sustancia tóxica que esté autorizada a determinada concentración) así como también por aplicación de métodos de ensayo fisicoquímicos, biológicos y microbiológicos a la materia prima y al producto terminado.

Aunque los métodos de control para estas preparaciones no tienen ningún carácter obligatorio, su interés es el de permitir al fabricante verificar la calidad e inocuidad de sus productos. La reglamentación le impone el respeto del Código de Salud Pública el cual prohíbe el empleo de sustancias tóxicas. Sin embargo, el artículo L 511 de este código ha sido modificado por la ley No. 71-1111 del 31 de diciembre de 1971 cuyas nuevas disposiciones son las siguientes:

Son particularmente considerados como medicamentos:

- 1) los productos de higiene que contienen una sustancia con acción terapéutica;
- 2) los productos de higiene que contienen sustancias tóxicas a concentraciones iguales o superiores a las establecidas para cada

sustancia y para cada tipo de producto por decreto del ministro de Salud Pública y Seguridad Social conjuntamente con el ministro de Desarrollo Industrial y Científico, después de la aceptación de la Academia de Farmacia y del Consejo Superior de Higiene Pública de Francia.

En consecuencia, los productos cosméticos que contienen sustancias tóxicas a una concentración inferior al límite establecido no pueden ser considerados como medicamentos; además, ellos requieren una autorización para el empleo de determinada sustancia. A este respecto se hizo una clasificación en 3 categorías de los productos cosméticos y de tocador propuesta por el Comité Europeo Permanente de Investigaciones para la protección del usuario contra los riesgos de intoxicación a largo plazo:

C .- completamente aceptables para su empleo en calidad de cosméticos, y comprende los que son parcialmente ingeridos (lápices labiales y preparaciones dentífricas).

C-Ext .- para uso externo solamente; no necesariamente inofensivos por ingestión.

C-W.R .- para emplearse en lavados y enjuagues o como vehículos o excipientes, a condición de que los productos sean aplicados solamente de manera temporal; no necesariamente inofensivos por ingestión o por aplicación prolongada sobre la piel.

El primero de los dos organismos antes mencionados, los cuales son consultados para lograr la aceptación de determinado reglamento, también está capacitado para exonerar reglamentaciones establecidas para las sustancias tóxicas. Sin embargo, no se da -

autorización más que para el producto considerado y los productos del mismo tipo, autorización que está en función de un uso determinado. Con todo, es evidente que las propiedades pueden verse mo dificadas si un constituyente se halla asociado a un excipiente - diferente o a otro constituyente.

Esta flexibilidad en la reglamentación francesa puede ser -- considerada como un intento para lograr una concordancia entre -- las legislaciones de los países del Mercado Común. En efecto, una directiva encargada del acercamiento de las legislaciones de los Estados Miembros, concerniente a los productos cosméticos, esta-- blece tres listas:

- una lista de sustancias prohibidas,
- una lista de sustancias cuyo empleo sería prohibido más -- allá de ciertas concentraciones y fuera de ciertas aplica-- ciones,
- una lista de sustancias autorizadas.

Para autorizar el empleo de una sustancia tóxica con garan-- tía de inocuidad, a una concentración dada y dentro de un produc-- to determinado, se sugiere la eventualidad de un control subsecuen-- te para verificar las condiciones de aplicación establecidas en - el decreto ministerial. Por consiguiente, el control de los pro-- ductos cosméticos no se aconseja solamente al fabricante; se vuel-- ve obligatorio para determinar el contenido en determinada sustan-- cia autorizada bajo ciertas condiciones.

Algunos fabricantes de productos dérmicos han instituido una 'Comisión de control' la cual dispone de todos los documentos in-- dispensables que incluyen entre otras cosas la fórmula cuantitati--

va así como los métodos de control. Las obligaciones de dicha comisión, libremente aceptadas y adoptadas, esencialmente tienen -- por objeto:

- prohibir a los fabricantes distribuir un producto cuya fórmula no esté correcta;

- poner a la disposición del público solamente aquellos productos fabricados y distribuidos bajo la responsabilidad de químicos farmacéuticos, presentando el máximo de garantías de calidad e inocuidad.

Estos son los imperativos de todo control en materia de protección de la salud pública.

Evaluación de la seguridad en el empleo de un plástico.

Los materiales plásticos, como ya hemos visto, comprenden la gran mayoría de los polímeros utilizados en la fabricación de empaques y envases para medicamentos, cosméticos y alimentos así como también de diversos dispositivos y artículos desechables tan ampliamente utilizados en medicina; sin embargo, estos materiales han dado lugar a muchos problemas de toxicidad. Por tal motivo, es necesario evaluar la seguridad en el empleo de un material plástico para lo cual el toxicólogo debe conocer:

- 1) El empleo que se le reserva al plástico considerado.
- 2) La composición de este plástico y de las impurezas que pudiera contener, así como también los métodos de análisis

conocidos que fueran necesarios.

- 3) Los reglamentos legales aplicables para el empleo de estos productos, o por lo menos las leyes que autoricen su utilización.
- 4) Los efectos biológicos de los productos considerados.

1. Empleo que se le reserva a un material plástico determinado.

Aunque un material plástico sea formulado a fin de asegurar una utilización bien definida, no es posible tener presente, en el momento de fabricar el artículo, todas las aplicaciones que -- más tarde pueda tener.

Por consiguiente, es necesario examinar el plástico en cuanto a una aplicación muy específica para luego proceder a un nuevo examen si es que se proponen otras aplicaciones; o por el contrario, exponer al producto desde su aparición a las especificaciones más severas para permitir su empleo en todos los campos en -- los que pueda ser utilizado.

2. Composición de un plástico y de las impurezas eventualmente -- presentes en él. Métodos de análisis.

Es esencial que un fabricante de materiales plásticos garantice las especificaciones exactas aplicables a sus productos, describa el control de calidad efectuado y asegure que cada lote del producto esté de acuerdo con las especificaciones previstas dentro de límites permisibles. Cualquier modificación hecha a la for-

mulación o al método de preparación de un plástico debe ser conocida por el usuario.

Pruebas de Control para Polímeros.

Los controles aplicables tanto a los polímeros naturales como a los sintéticos se determinan para que la sustancia cumpla -- con las pruebas y límites permisibles establecidos por la FDA en el Code of Federal Regulations. El cumplimiento de estas pruebas asegura que el polímero en estudio puede ser utilizado sin peligro en caso de estar contaminado por el monómero, sustancias residuales y aditivos del proceso de fabricación.

Estos controles se mencionan en las Farmacopeas para cada -- sustancia, donde además se describen las pruebas a realizar y los límites permisibles determinados en base a repetidos ensayos a -- los cuales se somete a las sustancias.

Las pruebas y controles generales que se practican a los polímeros son los siguientes:

Polímeros Naturales.

Pruebas:

- Empaque y almacenamiento .
- Marbete
- Características botánicas (descripción)
- Solubilidad
- Identificación
- Límites microbianos

- pH
- Cenizas totales (4-6.5%)
- Agua (15-20%)
- Pérdida al secado (5-16%)
- Residuo de la ignición (0.3-4%)
- Valoración
- Rotación óptica
- Índice de refracción
- Viscosidad
- Densidad
- Prueba de pirógenos
- Esterilidad

Sustancias residuales:

- Arsénico (0.8-3 ppm)
- Metales pesados (0.001-0.005%)
- Plomo
- Almidón
- Dióxido de azufre (0.008-0.15%)
- Proteínas (10%)
- Materia orgánica extraña (0.5-1.0%)
- Sustancias insolubles en agua (0.2%)

Polímeros Sintéticos.

Pruebas:

- Empaque y almacenamiento
- Marbete
- Descripción
- Solubilidad
- Identificación
- pH
- Humedad (1-2%)

- Cenizas (0.1-0.2%)
- Agua (3-5%)
- Pérdida al secado (3-15%)
- Residuo de la ignición (0.1-2%)
- Valoración
- Índice de refracción
- Viscosidad
- Densidad
- Valor de saponificación
- Valor de hidroxilo
- Valor de yodo
- Valor de ácido
- Valor de hidrólisis

Sustancias residuales:

- Arsénico (1-3 ppm)
- Metales pesados (0.0005-0.004%)
- Formaldehído (0.0075-0.5%)
- Sustancias solubles en agua (0.16-1%)

Como las sustancias residuales son las principales responsables de la toxicidad que pudiera presentar el polímero, también se describe en la Farmacopea el método para determinarlas, la forma de calcular su concentración y la interpretación de los resultados obtenidos.

3. Reglamentos oficiales aplicables para el empleo del plástico.

Los reglamentos establecidos por la ley concernientes al empleo de los plásticos dentro de las industrias que fabrican pro--

ductos farmacéuticos, médicos, cosméticos o alimentarios varían considerablemente en los diferentes países (126). Durante los últimos años se le ha dado mayor interés al problema de la seguridad en la utilización de los plásticos, y esta tendencia se manifiesta tanto por el establecimiento de controles legislativos como por la introducción de nuevos códigos de buena práctica comercial.

Como la situación cambia continuamente, para obtener los informes más recientes debe recurrirse a las autoridades responsables del país o a un organismo internacional como es la Asociación Británica Industrial de Investigación Biomédica.

Se ha establecido una serie de normas para el empleo de los plásticos, siendo tal vez las más importantes las de la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, Sec. 121, subcapítulo I (113), la cual proporciona algunas pruebas aplicables para:

- determinar la posibilidad de que cualquier ingrediente del plástico contamine el contenido del envase.
- identificar y establecer la cantidad de contaminantes.
- evaluar los efectos tóxicos de estos agentes.

Normas para envases de productos farmacéuticos.

Guess y Autian (203) presentan un protocolo de prueba para el ensayo biológico de los materiales plásticos. La Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de los Estados Unidos, con el apoyo de

la Sociedad de la Industria de los Plásticos, ha desarrollado un conjunto de pruebas biológicas y fisicoquímicas para ser aplicadas a los plásticos utilizados en contacto con productos farmacéuticos.

El Comité para la Seguridad de los Medicamentos pone restricciones en cuanto al empaque de estos productos, señalando los riesgos de la introducción de sustancias provenientes particularmente de los materiales plásticos y cuya presencia puede reducir la eficacia de un fármaco.

Es indispensable que cada laboratorio instituya programas de control de plásticos como práctica de rutina. Destinada a las empresas de pequeña producción, Autian (25) sugiere una guía con -- las pruebas a realizar. El Apéndice I de esta guía contiene reglas dirigidas a la selección del envase, el II explica con detalle -- las pruebas biológicas y fisicoquímicas, y el III, una bibliografía bastante amplia la cual ofrece distintos programas de control y abundante información relacionada con la interacción fármaco-plástico.

Hasta 1973, las publicaciones oficiales (219) conteniendo -- normas para envases plásticos eran:

- la Farmacopea Francesa de 1965 y su suplemento de 1968,
- el "Acuerdo Europeo", publicado en Estrasburgo en julio de 1968 bajo la autorización del Consejo de Europa,
- la Farmacopea Italiana, 8a. Ed., de 1972, y
- la U.S.P. XVIII de 1970.

En el caso de los materiales de empaque para productos farmacéuticos y alimentarios, el fabricante de estos empaques no está obligado a informar a la Food and Drug Administration (FDA) de su existencia pero puede pedírsele que efectúe las pruebas necesarias para comprobar que los materiales plásticos fabricados por él pueden ser considerados de "empleo sin peligro", ya sea por figurar en la lista de productos autorizados por la FDA o por haber sido considerados seguros por unos expertos. Ellos se basan en sus suficientes conocimientos científicos para poder evaluar la toxicidad de estos productos.

Para responder a las necesidades específicas de los envases para productos farmacéuticos, ya que no son las mismas que para otros productos, incluso alimentarios, la Sección de Control de Calidad de la Asociación de Fabricantes de Productos Farmacéuticos sugiere una serie de pruebas biológicas y no biológicas. Entre estas últimas se encuentran: la determinación del pH, los ensayos de materia oxidable, de metales pesados, de cloruros, de sulfatos, de amoníaco, de absorción en el ultravioleta y el análisis cromatográfico (162, 423, 457).

Las ventajas de los materiales plásticos (livianos, sólidos, de cómodo almacenamiento, desechables, fáciles de destruir) han hecho que su empleo se generalice hasta abarcar áreas de condiciones rigurosas como es el área de inyectables. En este caso se les exige propiedades no comunes de neutralidad, transparencia, ausencia de toxicidad, apirogenicidad, y que no cedan sustancias tóxicas o reactivas al contenido.

Se han publicado recomendaciones sobre los métodos para evaluar la migración de los constituyentes de un material plástico - así como varios informes sobre las restricciones aplicables a los plásticos dentro del campo toxicológico. Los ensayos de toxicidad no son muy específicos pero se dejan a la elección de expertos - con la experiencia suficiente para poder establecer un juicio válido. Si los informes toxicológicos que presenta el fabricante de plásticos no son adecuados, es necesario imponer límites rigurosos hasta nuevas indicaciones.

La Sociedad de la Industria de los Plásticos ha publicado resúmenes sobre las especificaciones legales.

La Farmacopea de los Estados Unidos (U.S.P.) y el Formulario Nacional (N.F.) contienen especificaciones aplicables a los recipientes plásticos utilizados para envasar productos farmacéuticos parenterales (521).

Los países del Mercado Común han estudiado activamente la -- concordancia de su legislación, aunque actualmente existen variaciones considerables entre los diferentes países (126). Se ha aceptado la publicación de listas de productos autorizados, pero el - uso de estas listas aún no está en vigor.

Normas para artículos médicos.

Autian (24) ha publicado una guía de hospitales para la se-- lección de dispositivos plásticos, y junto con Nicolaidis, en el Centro Médico de la Universidad de Texas, ha emprendido la tarea de desarrollar sus propias normas para plásticos (384). Por su --

parte, Brewer y Bryant fueron los primeros en Estados Unidos en publicar los métodos biológicos de ensayo para ser aplicados en la práctica médica (76). Los investigadores de varios países, reconociendo los problemas observados con los plásticos, recomiendan que éstos deben tener controles más estrictos y han sugerido varios procedimientos de ensayo (71, 72, 509).

Es necesaria la creación de normas para los plásticos implantables de uso médico así como también para los dispositivos plásticos desechables. El Instituto Británico de Normas ha establecido especificaciones concernientes al material de transfusión y propone métodos de ensayo para los materiales plásticos empleados en medicina, aunque parece ser que estas normas y métodos de prueba no son aplicados al fabricar los artículos médicos.

Este problema es de suma importancia ya que puede provocarse mucho daño al paciente por considerar algunas tuberías plásticas utilizadas en la industria alimentaria como si éstas fueran de grado médico, sin haber probado previamente el material por implantación de muestras en animales. Este es otro problema pues el fabricante de implantes plásticos no tiene ninguna obligación legal de dar a conocer estos artículos a las autoridades (la FDA del Departamento de Salud, Educación y Asistencia), excepto si está estrictamente obligado a hacerlo.

Aunque la U.S.P. establece ciertos requerimientos de esterilidad y toxicidad por parte de los materiales con que se fabrican los tubos plásticos utilizados en la recolección y transfusión de sangre, ninguno de tales requerimientos o métodos de ensayo está

descrito ni por la misma U.S.P. ni por la FDA con respecto a los tubos para ser utilizados como tuberías de drenaje o catéteres internos (210), los cuales deberían tener controles mucho más rigurosos.

Normas para empaques de alimentos.

La Food and Drug Administration (FDA) se ha interesado mucho en las formulaciones de plásticos para fabricar contenedores de alimentos. Por tal motivo proporciona una lista (126) de agentes plastificantes y estabilizantes aprobados para envases utilizados en la industria alimentaria pero no en la industria farmacéutica o en medicina. Cabe mencionar ésto pues se tiene una creencia de seguridad un tanto errónea por parte de los proveedores quirúrgicos quienes piensan que si las formulaciones para empaques de -- alimentos cumplen con las normas y los métodos de ensayo establecidos para tales aplicaciones, estas normas serán completamente -- adecuadas y cubrirán los requerimientos para los artículos de uso médico. Es más, a veces puede suceder que ni el propio fabricante de los envases plásticos conozca la composición del material que utiliza. Por tal motivo, al presentar a la FDA un producto alimentario envasado en plástico, éste debe ir acompañado de su fórmula (26).

La publicación de 1969 de la B.P.F. (British Plastics Federation) intitulada: "Plásticos para aplicaciones que involucran un contacto con productos alimentarios" hace referencia a los mate-

riales plásticos utilizados para el empaque, almacenamiento y --- transporte de los alimentos, aunque se aplica igualmente a los -- productos cosméticos y aguas de tocador (173). Esta publicación - se basa en un cierto número de principios los cuales son la base de todos los métodos para evaluar la toxicidad de los materiales plásticos. Estos principios son los siguientes:

1° Las especificaciones aceptadas voluntariamente para los - plásticos deben establecerse tomando en cuenta la utilización fi- nal de los artículos plásticos; estas especificaciones generalmen- te se consideran de importancia. Su objeto es excluir de un mate- rial plástico todos los constituyentes que pudieran representar - un peligro a causa de su toxicidad.

2° Debe conocerse la toxicidad inherente a todos los consti- tuyentes de artículos plásticos susceptibles de entrar en contac- to con un producto cualquiera.

3° El producto o los extractos preparados a partir de él de- ben ser sometidos a ensayos con el objeto de determinar las sus- tancias tóxicas provenientes de los materiales plásticos que se - encuentran en contacto con el producto.

4° Todo material plástico puede ser adaptado a usos durante los cuales se expone a estar en contacto con un producto cualquie- ra, siempre y cuando las cantidades de sustancias tóxicas extraí- das del material no excedan ciertas proporciones. Estas proporcio-

nes dependen del grado de toxicidad de los constituyentes que pudieran resultar tóxicos.

5° Todo constituyente de un material plástico que no es extraído por el producto con el cual se encuentra en contacto, no representa ningún peligro.

6° Si una sustancia se encuentra presente dentro de un producto debido al contacto con un material plástico, esta sustancia puede constituir un peligro si es tóxica en el sentido biológico del término, es decir, si produce una afección aguda o crónica en los seres humanos o en los animales a causa de su ingestión por vía oral, por inhalación o por absorción a través de la piel. Si no se comprueba ningún efecto de este género, la sustancia puede ser considerada de empleo sin peligro.

7° Todo constituyente lixiviado del material plástico y que pase al interior de un producto colocado en contacto con este material, cualesquiera que sean los peligros de toxicidad que él presente, no debe contravenir las disposiciones legales como son las establecidas en el Acta de Alimentos y Fármacos de 1955.

La mayoría de los países ya cuenta con reglamentos referentes a los aditivos para polímeros plásticos, mencionando los permitidos y los que no lo son para usar en plásticos que entran en contacto con los alimentos. Actualmente ya es posible conocer la toxicidad de los constituyentes de los materiales plásticos y las

cantidades máximas de éstos que pueden migrar al alimento bajo -- condiciones de prueba normales (126). Por ejemplo, la British --- Plastics Federation da recomendaciones concernientes a la seguridad en el empleo de los materiales plásticos utilizados para el empaque, almacenamiento y transporte de productos alimentarios. - Con este fin ha publicado una lista en la cual incluye los nombres de 600 constituyentes autorizados para fabricar plásticos requeridos para ser usados en contacto con alimentos.

Para cada constituyente se da el porcentaje de empleo máximo permitido expresado en proporción al peso del material plástico - en su estado final. Esta proporción ha sido establecida después - de asegurarse que no es peligrosa para ratas que reciben en su -- alimento, durante un período de prueba de 90 días, una cierta proporción de estos ingredientes. Esta cantidad corresponde a la que podría ser absorbida diariamente por el hombre. Generalmente se - adopta un factor de seguridad de 100.

En estas condiciones, la absorción diaria aceptable de los - constituyentes enumerados en la lista corresponde a la dosis diaria la cual se presenta sin riesgo apreciable en base a estudios actuales. La B.P.F. insiste mucho en que no se trata de un valor estimado, sino comprobado.

Como para los alimentos mismos, las autoridades han adoptado líquidos extractivos patrón seleccionados para simular la acción real de los alimentos y así poder ser utilizados en las pruebas - de extracción de los aditivos del polímero. La extracción de un - aditivo de un plástico se efectúa poniendo en contacto el plásti-

co por un tiempo y temperatura determinados, ya sea con el producto envasado o con una serie de líquidos extractivos oleosos, alcohólicos o acuosos (125). Al final de la prueba de extracción, los líquidos son analizados para determinar el aditivo extraído y su concentración mediante una técnica analítica adecuada (423, 468).

La determinación de los aditivos, sus productos de descomposición y otras impurezas poliméricas (por ej. monómeros) en los alimentos y líquidos extractivos utilizados en las pruebas de extracción del polímero presenta algunas dificultades para el analista debido a que estas sustancias con frecuencia están presentes en muy bajas concentraciones. Por esta razón, es necesario idear métodos analíticos que faciliten la determinación de estas sustancias en cantidades menores a varias partes por millón en una serie de medios acuosos y orgánicos. Por otra parte, además de estar presentes en concentraciones tan pequeñas, pueden estar acompañadas por otras sustancias extraídas del polímero cuya presencia complica el procedimiento analítico, siendo necesaria una separación preliminar antes de efectuar el análisis final.

Los líquidos extractivos que simulan alimentos, recomendados por la British Plastics Federation (BPF) y la Food and Drug Administration (FDA) para las pruebas de extracción son los siguientes:

Líquidos de extracción recomendados por la British Plastics Federation

1. Agua destilada
2. Etanol/agua 1:1

3. Carbonato de sodio (solución acuosa al 5%)
4. Acido cítrico (solución acuosa al 5%)
5. Aceite de oliva conteniendo 2% de ácido oleico (o parafina líquida si el análisis presenta dificultad con el aceite de oliva)

Líquidos de extracción recomendados por la Food and Drug Administration

1. Agua destilada
2. Heptano
3. Etanol (solución acuosa al 8% y solución acuosa al 50%)
4. Cloruro de sodio (solución acuosa al 3%)
5. Azúcar (solución acuosa al 20%)
6. Bicarbonato de sodio (solución acuosa al 3%)
7. Acido acético (solución acuosa al 3%)
8. Un aceite comestible (por ej. un aceite vegetal)

Para tener una idea con respecto a los niveles de concentración de los constituyentes poliméricos extraídos, puede considerarse la ecuación establecida por la British Plastics Federation para determinar el "Cociente de Toxicidad" (Q):

$$Q = \frac{E \times 1,000}{T}$$

donde (bajo las condiciones de prueba de la BPF para secciones de

plásticos mayores a 0.020 pulgadas de espesor):

E = g de aditivo extraído por 4,000 cm² de superficie de plástico.

T = "factor de toxicidad" derivado de estudios toxicológicos. Los valores de T varían de 0 a más de 1000.

La BPF establece que para considerar seguro a un polímero para utilizarse en la formulación de materiales plásticos, la suma de los valores de Q para los diferentes componentes extraíbles no debe exceder de 10.

4. Efectos biológicos sobre el producto.

Las indicaciones hechas sobre los efectos biológicos de los materiales plásticos deben ser suficientes para:

1° poder conocer los peligros industriales asociados con la producción de ciertos materiales plásticos, y

2° tener la seguridad de que los seres humanos no corren el riesgo de verse afectados al hacer uso de estos materiales en su forma lista para emplearse.

Por consiguiente, es necesario tener precauciones en cuanto a la toxicidad de cada uno de los constituyentes de los plásticos y a la posibilidad de que éstos migren a los fluidos biológicos - durante el empleo de los materiales plásticos.

En la evaluación de un plástico, éste se considera seguro:

- a) si no contiene constituyentes tóxicos, o
- b) si los constituyentes presentes, cuando son tóxicos, no corren el riesgo de ser lixiviados del material por los productos envasados o por los fluidos biológicos con los cuales se encuentra en contacto el plástico.

En resumen, las exigencias previas para la utilización de un plástico son relativamente simples pero muy rigurosas:

- ausencia de toxicidad
- inercia
- inocuidad con respecto al producto envasado

Varsano y Gilbert (532) señalan limitaciones e inconvenientes del método oficial en la determinación de la toxicidad de los materiales plásticos, algunos de los cuales son los siguientes:

1. Con frecuencia es arbitraria la selección del sistema disolvente, no pudiendo reflejar la exacta capacidad solubilizante del preparado que irá en el envase. El volumen de disolvente inyectado a veces da lugar a intoxicaciones.
2. Es difícil evaluar las reacciones dérmicas de una manera objetiva. Además, las reacciones leves producidas por implantación son difíciles de detectar luego de sacrificado el animal.
3. Los ensayos con extractos del plástico se limitan a la vía in-

yectable, siendo que también hay envases para productos orales, óticos, oftálmicos, dérmicos, etc. En este caso es necesario - aplicar otro tipo de pruebas.

4. Al establecer niveles seguros para plásticos que descargan sustancias potencialmente tóxicas sobre los alimentos, se ha tomado en cuenta la gran cantidad que puede ser ingerida con un alimento en particular, o a la acumulación de las mismas, contenidas en varios alimentos. Aquí la toxicidad crónica también tiene importancia.

Sin embargo, con respecto a los productos farmacéuticos el organismo está expuesto a menores cantidades de agentes tóxicos y por períodos más cortos. En este caso puede admitirse niveles un poco más altos de extractivos. Ya que no existen normas sobre este particular en relación a medicamentos orales, cada caso debe considerarse por separado.

Es obvio que todavía queda mucho trabajo por hacerse antes de elaborar unas normas que resulten adecuadas y aplicables a los materiales plásticos en cada una de las industrias que integran este estudio, ya que en todas las aplicaciones de estos materiales está de por medio nuestra salud.

8. MÉTODOS DE ANALISIS.

Para establecer los métodos de ensayo aplicables a las sustancias poliméricas cuyos usos principales se encuentran en los campos farmacéutico, cosmético y médico es necesario considerar tanto a las sustancias que forman parte de las preparaciones dérmicas como a aquéllas utilizadas en la fabricación de artículos médicos, más específicamente, de dispositivos prostéticos hechos a base de un material plástico. Esto se menciona ya que la mayoría de las técnicas de análisis disponibles son aplicables a ambos tipos de productos.

Métodos de análisis para productos dérmicos.

Control de las materias primas.

Las preparaciones dérmicas están constituidas por una o varias sustancias activas con propiedades específicas y por un excipiente cuyos constituyentes son objeto de una selección adecuada la cual está en función tanto de las propiedades buscadas como de su inocuidad. El control de las materias primas será por consiguiente fisicoquímico, microbiológico y biológico.

El ensayo fisicoquímico debe comprender todos los análisis que permitan identificar a cada sustancia y determinar su pureza: caracteres organolépticos, densidad, punto de fusión, pH, pérdida a la desecación, cenizas sulfúricas, reacciones coloridas de identificación, índices diversos, examen cromatográfico o espectrofo-

tométrico, investigación de metales pesados o de ciertos iones, - contenido de nitrógeno, concentración del producto, etc. Todos es- tos análisis permiten definir perfectamente un producto y conocer sus constantes cuyas modificaciones podrán justificar un rechazo por parte del proveedor.

La calidad microbiológica de las materias primas, principal- mente la del agua, es un importante factor que debe considerarse en la estabilidad del producto dérmico. El agua permite el desa- rrollo de numerosas bacterias, encontrándose con frecuencia Pseu- domonas cuyos focos de contaminación son la mayoría de las veces los filtros y las resinas intercambiadoras de iones. Los diferen- tes modos de tratamiento del agua tienen ventajas e inconvenien- tes, exigiendo por lo tanto análisis continuos.

Es evidente que no podrá obtenerse un producto de buena cali- dad microbiológica a menos que se utilicen materias primas que -- contengan sólo un número muy escaso de microorganismos, sobre to- do de aquéllos capaces de desarrollarse selectivamente dentro del producto final. Toda sustancia no conforme con las normas estable- cidas deberá someterse a un tratamiento especial ya que de lo con- trario será rechazado. Los productos de síntesis tienen poca pro- babilidad de verse contaminados debido a las condiciones existen- tes durante su fabricación; la contaminación se debe casi siempre a un mal almacenaje. Ciertos compuestos minerales que no han su- frido ningún tratamiento térmico también pueden encontrarse conta- minados como sucede con el talco, el caolín y los óxidos de cinc, de hierro o de titanio. Sucede lo mismo con las materias primas -

de origen animal o vegetal; la calidad de los extractos de glándulas o de plantas medicinales depende en sumo grado del método de obtención.

El ensayo biológico consiste esencialmente en una determinación de la toxicidad y una verificación de la inocuidad del producto. Estas pruebas antes no se efectuaban pero ya son necesarias debido al uso creciente de nuevas sustancias las cuales podrían dar origen a reacciones secundarias después de aplicaciones repetidas. Los problemas originados justifican los ensayos biológicos, los que al mismo tiempo proporcionan una seguridad al industrial encargado de controlar la calidad de sus fabricaciones - permitiéndole eventualmente elegir otros componentes mejor tolerados.

El ensayo toxicológico comprende principalmente la determinación de la dosis letal 50% o DL_{50} . Esta técnica en general se efectúa en ratas y ratones, de peso homogéneo y de sexo idéntico, mantenidos en ayunas la víspera de la administración del producto. Las vías más comúnmente utilizadas son la oral y la parenteral administrando, por ejemplo, por vía intraperitoneal en la rata de 200-300 g, 0.5 a 1 ml, y por la vía oral de 1 a 2 ml de la solución, o bien la misma cantidad de suspensión del producto a examinar. En el ratón de 20-24 g los volúmenes son, respectivamente, 0.2 ml por vía intraperitoneal y 0.5 ml por la vía oral.

Aunque estas dos vías de administración son las que más se utilizan, en la evaluación de los productos dérmicos y principalmente en cosmetología es conveniente considerar otras vías debido

a las diversas formas de penetración del producto en el organismo, ésto es, la inhalación de los productos en aerosol o la penetración cutánea de las cremas. En el caso de la determinación de la DL_{50} por inhalación, los animales son sometidos durante una hora por lo menos a una atmósfera conteniendo concentraciones crecientes del producto dentro de una cámara cerrada. La técnica utilizada para determinar la DL_{50} por vía cutánea en el conejo ha sido propuesta por Draize en los Estados Unidos y perfeccionada por el Profesor Truhaut en Francia; esta técnica se emplea comúnmente en el campo de la higiene industrial.

Dependiendo del método utilizado para determinar la DL_{50} podemos distinguir:

- unas sustancias extremadamente tóxicas, y
- unas sustancias tóxicas.

Las sustancias extremadamente tóxicas son:

- aquéllas cuya DL_{50} , por vía oral en la rata, es inferior a 50 mg/Kg,
- aquéllas cuya DL_{50} por inhalación es inferior a 200 ppm o a 2 mg/litro de aire,
- aquéllas cuya DL_{50} , por aplicación cutánea en el conejo, es inferior a 200 mg/Kg,
- así como todas las sustancias definidas como tales por la experiencia humana.

Las sustancias tóxicas son:

- aquéllas cuya DL_{50} por vía oral está comprendida entre --- 50 mg y 5 g/Kg,

- aquéllas cuya DL_{50} , por inhalación en la rata, está comprendida entre 200 y 2000 ppm (o bien entre 2 y 200 mg/litro de aire),
- aquéllas cuya DL_{50} , por aplicación sobre la piel desnuda -- del conejo, está comprendida entre 200 mg y 2 g/Kg, y por último
- todas las sustancias definidas como tales por la experiencia humana.

Finalmente, puede mencionarse una tercera categoría la cual comprende las sustancias cuyas DL_{50} son superiores a los valores mencionados. Cuando se decida continuar los ensayos conviene efectuar entonces la prueba de toxicidad subaguda, después la crónica y, eventualmente, la prueba de carcinogenicidad. Todas estas pruebas se describen más adelante, en la sección correspondiente a ensayos para materiales plásticos.

En lo que respecta a la inocuidad y la tolerancia de una sustancia, éstas pueden ser verificadas experimentalmente en el animal y clínicamente en el hombre mediante un examen epicutáneo. Generalmente se investiga en el conejo la ausencia de irritación ya sea después de la aplicación cutánea, de la inyección intradérmica o de la instilación ocular; también puede realizarse un ensayo de sensibilización cutánea en el cobayo. En un primer paso se efectúan las aplicaciones sensibilizantes durante tres semanas, y luego de un descanso de dos semanas se realiza una nueva aplicación, observando las reacciones cutáneas después de 24 y 48 horas. Cabe mencionar que, en general, la mortalidad se hace evidente dentro de las 24 horas siguientes a la administración del producto; sin

embargo, se acostumbra mantener a los animales en observación durante 15 días a fin de no dejar escapar un eventual fenómeno de mortalidad retardada.

Control del producto final.

Un producto dérmico no puede ser distribuido sin haber sido sometido a un control preliminar. Este tiene por objeto verificar la calidad de la fabricación: conformidad con la fórmula, estabilidad y ausencia de contaminación del producto acondicionado, y los resultados obtenidos deberán ser evaluados al establecer ciertas medidas para mejorar las condiciones de la fabricación. Este control incluye las mismas fases mencionadas para las materias primas: ensayos fisicoquímico, microbiológico y biológico.

El control fisicoquímico comprenderá principalmente la verificación de las características organolépticas de la preparación, el control del pH, de la densidad y del grado alcohólico, la identificación de los principales constituyentes por cromatografía o mediante un examen espectrofotométrico así como la determinación de su concentración. Es importante verificar también la estabilidad de la preparación, principalmente en el caso de las emulsiones cuyo contenido será evaluado después de la fabricación y durante el almacenamiento mediante una técnica de centrifugación o por una prueba de estabilidad al calor.

El control microbiológico no debe pasarse por alto ya que los diferentes tipos de productos dérmicos pueden contaminarse en

el momento de la fabricación o durante su conservación o aún al ser utilizados. En efecto, Pauly menciona los ensayos analíticos efectuados sobre 1420 preparaciones de uso externo observando -- que más del 40% de ellas ha presentado una contaminación importante (10^4 a 10^6 gérmenes/gramo de producto). Los contaminantes, de los cuales el 1% han resultado patógenos, son la mayoría de las -- veces de naturaleza bacteriana constituyendo las especies aerobias el 93% de las bacterias encontradas. De éstas, las especies identificadas por orden de frecuencia son: Escherichia, Bacillus, Pseudomonas, Aerobacter, Micrococcus, Alcaligenes y Proteus, y de los contaminantes fúngicos: Penicillium, Aspergillus y Saccharomyces. Cualquiera que sea la naturaleza de los contaminantes, las preparaciones no sólidas (emulsiones, cremas, delineadores para ojos) son las que frecuentemente se ven contaminadas.

Estas contaminaciones provocan alteraciones organolépticas -- las cuales se traducen en modificaciones del olor, del color y del aspecto, hinchamiento de los envases, ruptura de las emulsiones, granulación de las cremas, alteraciones fisicoquímicas que -- provocan una modificación de la viscosidad o del pH o aún degradaciones bioquímicas ligadas a los sistemas enzimáticos de los microorganismos. Estos problemas muestran claramente la necesidad -- de completar el control fisicoquímico con un examen microbiológico sistemático que comprenda la búsqueda de bacterias, levaduras y hongos a fin de confirmar el origen microbiológico de las degradaciones y de tomar posteriormente las medidas adecuadas para evitarlas.

El ensayo biológico permite verificar que el producto dérmico no dará origen a problemas de intolerancia, sensibilización o alergia. La inocuidad se determina primero en el animal y después en el hombre si la experimentación animal da resultados negativos. Se han codificado los métodos oficiales de análisis para productos cosméticos dérmicos de higiene y de belleza; en este código se especifican las técnicas para:

1. Determinar el índice de irritación primaria, es decir, evaluar la reacción cutánea del conejo después de una sola aplicación del producto sobre la piel rasurada o sobre la piel a la cual se le practicó una incisión (evaluación de eritema o edema).
2. Determinar la irritación ocular después de la instilación de 0.1 ml o de 100 mg de producto en el ojo del conejo. Las lesiones oculares son observadas en la córnea, el iris y la conjuntiva.
3. Apreciar la sensibilización o agresividad superficial cutánea mediante aplicaciones repetidas del producto para determinar la acción sobre la piel del conejo por aplicación diaria durante 90 días (evaluación de eritema o edema).

Otras técnicas que con frecuencia se aplican son: determinación de la agresividad superficial en la mucosa rectal del conejo, prueba de fotosensibilización y cuantificación de gérmenes así como algunas técnicas de química analítica. Todos estos métodos, al igual que la determinación de la DL_{50} , no son obligatorios pero son indispensables en la elaboración de un producto.

Aunque las experimentaciones con animales tengan numerosos -

detractores, ellas tienen un valor indicativo inestimable para la ejecución del ensayo clínico. Este ensayo consiste esencialmente en: 1) un control de la ausencia de reacciones primarias o "prueba del implante" después de una sola aplicación del producto dérmico, y 2) un control de la ausencia de un poder alergizante o -- "prueba de implantación repetida" después de varias aplicaciones espaciadas.

Estas pruebas generalmente se realizan primero en sujetos -- (más o menos 50) con piel normal, y después en otros tantos sujetos cuya piel sea alérgica o por lo menos sensible.

Métodos de análisis para materiales plásticos.

Para la selección de un material plástico es necesario conocer sus propiedades las cuales deben ser compatibles con el uso que se le dará. Estas propiedades dependen de la composición y estructura del plástico y son las que determinan los métodos de ensayo más adecuados para identificarlo y así poder comprender su comportamiento frente al producto o tejido con el cual estará en contacto.

Aunque el procedimiento de implantación en tejido resulta -- una prueba muy útil diseñada para determinar la compatibilidad tisular de un material plástico, ningún ensayo biológico aislado -- (522) puede proporcionar todos los informes necesarios para asegurar su utilización. En consecuencia, se han elaborado varios métodos de ensayo los cuales en conjunto nos ayudan a evaluar la posible toxicidad de un producto o material plástico.

Los métodos de ensayo aplicables a los materiales plásticos pueden dividirse en dos grupos principales: biológicos y fisicoquímicos.

Métodos biológicos de ensayo.

Señ de dos tipos:

1. Ensayos en los cuales se utiliza el propio material plástico. Si el plástico utilizado para la fabricación de una próte--

sis estará en contacto con el tejido viviente, es necesario saber si los constituyentes tóxicos pueden migrar del plástico y disolverse en los fluidos que circulan dentro del tejido. Cuando se recurre a este método de prueba para ensayar los materiales plásticos es esencial incluir en los ensayos, a manera de control, los plásticos que tengan una toxicidad negativa o positiva conocida.

2. Ensayos efectuados sobre un extracto del material plástico. Si las condiciones de empleo del material plástico involucran un posible contacto con disolventes, es necesario verificar en los extractos obtenidos de trozos del plástico la presencia eventual de compuestos tóxicos.

La selección de los disolventes debe efectuarse considerando las aplicaciones propuestas para el material plástico. No obstante, los cuatro tipos de disolventes más comúnmente utilizados son (167):

- solución salina fisiológica (al 0.9%)
- solución alcohólica (etanol al 5.0%)
- un aceite vegetal (aceite de ajonjolí)
- un disolvente orgánico (polietilenglicol)

Es importante verificar que los extractos preparados en esta forma concuerdan de un modo aproximado con las condiciones reales de empleo; estos extractos igualmente deben incluir muestras correspondientes a las condiciones de extracción más severas resultantes del empleo del material plástico considerado.

Este ensayo se realiza con el objeto de establecer que toda

sustancia no extraída por estos disolventes no corre el riesgo de migrar al interior de los fluidos biológicos inyectables o ingeribles. Por tal motivo, se han elaborado varios métodos de ensayo - (135) tanto para el plástico mismo como para sus extractos.

Ensayos efectuados sobre los materiales plásticos.

- Acción irritante sobre la piel después de una o varias aplicaciones repetidas.
- Implantación en el tejido muscular o subcutáneo; ensayo a corto o largo plazo.
- Técnicas de cultivo de tejido.
- Ensayo efectuado sobre la piel tomando muestras de la oreja de un cobayo.
- Inhibición del crecimiento bacteriano.

Ensayos efectuados sobre extractos de los materiales plásticos.

- Ensayos de irritación:
 1. Efectos sobre las membranas mucosas
 2. Efectos sobre la piel
 3. Inyección intradérmica
- Sensibilización de la piel.
- Fotosensibilización.
- Actividad pirogénica.
- Efecto hemolítico sobre las células rojas de la sangre.
- Efectos en la presión sanguínea y la respiración.
- Efectos sobre la transmisión nerviosa.
- Toxicidad para los invertebrados:
 1. Daphnia magna
 2. Tubifex
- Toxicidad para los peces.

- Toxicidad para los mamíferos:
 1. Toxicidad aguda
 2. Toxicidad subaguda
 3. Toxicidad crónica
 4. Efectos sobre los sistemas enzimáticos
- Acción sobre la fisiología del aparato respiratorio.
- Ensayos del poder antigénico.
- Ensayos sobre los productos del aparato reproductor (feto).
- Ensayos cancerígenos.

I Ensayos efectuados sobre los materiales plásticos.

Acción irritante sobre la piel después de una sola aplicación.

Se evalúan las consecuencias de una sola aplicación del material plástico examinado mediante una técnica de ensayo al tacto - tal como la descrita en el Registro Federal de 1964, la cual utiliza una muestra de piel humana intacta o la de un conejo previamente sacrificado y rasurado. Se mide el grado de alteración que experimenta la piel mediante índices de Draize de irritación primaria.

Los materiales que provocan irritaciones de índice 2 o inferior se denominan "irritantes leves". Aquéllos cuyo índice de irritación está comprendido entre 2 y 5 son llamados "moderadamente irritantes", y para aquéllos cuyos índices tienen un valor de 6 o superior a éste, se considera que ejercen una "acción irritante severa".

Acción irritante sobre la piel después de aplicaciones repetidas.

Se evalúan las consecuencias de una exposición repetida de la piel a los plásticos mediante aplicaciones diarias durante períodos de 2 a 4 semanas o por un tiempo más largo. Al término del período de tratamiento los conejos se ponen en observación durante un nuevo período de 2 semanas después del cual se nota la capacidad de la piel alterada para recobrar su estado normal. Después de la escisión, la piel es examinada histopatológicamente para determinar si presenta irritación.

Implantación en el tejido muscular y subcutáneo (76, 523).

Se procede a colocar implantes intramusculares o subcutáneos en conejos o ratas. Luego se observan los animales durante un período de 3 días a 3 meses, después del cual algunos animales son sacrificados para poder efectuar un examen histopatológico que permita observar la reacción de los tejidos a la implantación. Estas reacciones son comparadas, en calidad de control, con las obtenidas por la implantación de plásticos que se sabe producen una reacción positiva, y de plásticos que no producen ninguna reacción.

Si se observa reacción tisular después de la colocación del implante plástico debe prohibirse su utilización para la fabricación de prótesis y, de un modo más general, para toda aplicación donde el plástico pueda estar en contacto directo con el órgano de un paciente.

Técnicas de cultivo de tejido.

P.C. Rofe (444) comenta el uso limitado en toxicología de -- las técnicas de cultivo de tejido y presenta varias proposiciones con objeto de llevar a cabo un programa activo de investigaciones que permitan examinar el comportamiento de diferentes tejidos humanos o de especies animales diferentes y establecer una relación entre los cambios observados y la seguridad en el empleo de los materiales plásticos.

Las técnicas utilizadas en el método de cultivo de tejido -- (240) se basan en la observación directa de la viabilidad del cultivo, en exámenes histológicos, en la autorradiografía, en la histoquímica cuantitativa y en la determinación por microanálisis de los productos resultantes del metabolismo celular.

Los trabajos efectuados para examinar los plásticos mediante estos métodos, aunque limitados, han dado resultados alentadores y en ciertos casos han demostrado una relación satisfactoria entre los resultados obtenidos y los registrados durante la prueba de implantación. Sin embargo, los ensayos son difíciles de interpretar si desea obtenerse informes absolutos sobre los peligros -- que puede representar el empleo de un plástico (237). Si se obtiene un resultado negativo puede deducirse que el material plástico no presentará peligro. En cambio, si se observa un resultado positivo, lo cual indica cierta toxicidad de la muestra examinada, se ría exagerado rechazar completamente el empleo del plástico sin -- efectuar nuevos ensayos.

Respiración de la piel tomando muestras de la oreja de un cobayo
(127).

Se cortan en pequeños fragmentos rebanadas de piel de la oreja de un cobayo y se procede a su incubación en un medio apropiado. Se colocan en este medio unos fragmentos del material plástico a examinar, previamente esterilizados, y se observa la respiración de la piel mediante un micro-respirador comparando, durante cierto tiempo, los resultados obtenidos con los registrados en -- una muestra testigo.

Las principales ventajas de este método son la posibilidad -- de reconocer los materiales más tóxicos, a menudo durante un período de algunas horas solamente; además, los resultados se presentan en forma cuantitativa. Sin embargo, no puede efectuarse sobre muestras más pequeñas de producto, lo cual impide ensayar plásticos fabricados con materiales más ligeros, pero voluminosos, como son los filtros hechos a base de fibras muy finas de nylon.

Inhibición del crecimiento bacteriano (128).

Se procede a efectuar un cultivo de *Streptococcus pyogenes* -- en placa de agar en presencia del material plástico a ser examinado. Un producto tóxico reduce o impide el crecimiento de las bacterias (288).

Los métodos bacterianos son rápidos, exigen un equipo relativamente reducido y es posible observar fácilmente los resultados; sin embargo, ciertos plásticos que parecen tóxicos en unos ensa--

yos de cultivo de tejido no impiden el crecimiento de Streptococcus pyogenes. En consecuencia, estos ensayos constituyen sólo una gafa en la cual uno no debe basarse completamente para evaluar la toxicidad potencial de ciertos materiales plásticos.

II Ensayos efectuados sobre extractos de los materiales plásticos.

Ensayos de irritación.

1. Acción sobre las mucosas (ojo, boca, pene, vagina). Se evalúa la acción irritante de los plásticos para las membranas mucosas mediante la aplicación de extractos de estos plásticos sobre las diversas membranas del conejo. Puede procederse a una sola o a aplicaciones repetidas, examinando los tejidos histopatológicamente. La acción irritante se aprecia de un modo subjetivo -- utilizando la escala de Draize descrita en el capítulo "Ensayos para productos que pueden producir irritación en el ojo". La evaluación de la acción sobre las mucosas respiratorias, en caso de aspiración accidental, está reservada a los productos utilizados en las industrias de fabricación.

2. Efectos sobre la piel. Los métodos utilizados para evaluar la acción de los extractos de plásticos mediante una sola o aplicaciones repetidas de estos extractos sobre la piel de un conejo, son análogos a los descritos anteriormente para examinar los materiales plásticos mismos.

La ventaja de este ensayo es que la acción de los diferentes

plásticos o de sus extractos puede ser comparada directamente sobre el propio animal; además, no es necesario utilizar más que un número pequeño de animales.

3. Inyección intradérmica (22). Se inyectan extractos de plásticos en la piel de conejos, la cual se examina con el fin de descubrir alteraciones eventuales durante los siete días siguientes a la inyección. El mismo conejo es tratado con el disolvente que sirvió para la obtención del extracto, en calidad de control.

Sensibilización de la piel.

Algunos cobayos se tratan en forma repetida con el extracto sometido al ensayo, ya sea por inyección intracutánea, por aplicación sobre la piel o por ambos métodos. Dos semanas después de este tratamiento preliminar se procede a hacer una nueva aplicación del producto. Si las alteraciones observadas después de repetir el tratamiento son sensiblemente superiores a las producidas durante el período de inducción que siguió al primer tratamiento, se considera que la sustancia produjo sensibilización cutánea.

Hay discusión en cuanto a la selección de los animales de ensayo que permitan evaluar la sensibilización dérmica. No obstante, parece ser que el ensayo efectuado en cobayos puede revelar sustancias capaces de afectar a más de una persona en un grupo de 10,000.

Fotosensibilización.

Este ensayo se basa en medios físicos realizados antes de la experimentación animal para tener una idea de los efectos fotosensibilizantes del material: carácter de fluorescencia, espectro de absorción de la luz visible o ultravioleta, etc. La experimentación animal posterior, efectuada la mayoría de las veces en el conejo, anulará o confirmará los resultados precedentes.

Actividad pirogénica (81).

Los materiales plásticos utilizados en la fabricación del equipo de transfusión y de los dispositivos que sirven para aplicar inyecciones intravenosas no deben dar origen a sustancias pirogénicas en las soluciones con las cuales entran en contacto. La presencia de pirogenos puede ser revelada por una elevación de la temperatura en conejos después de haberles aplicado en la vena marginal de la oreja una inyección con la solución que contiene pirogenos.

Efecto hemolítico sobre las células rojas de la sangre (22, 516).

La posibilidad de que una sustancia lixiviada de un plástico pase a la circulación sanguínea o a un producto inyectable y provoque la hemólisis de las células rojas de la sangre se investiga mezclando un extracto del plástico examinado con suero fisiológico conteniendo células rojas previamente lavadas. Se aconseja -

efectuar un ensayo testigo únicamente sobre algunas células rojas y sobre el suero fisiológico. Un material plástico que no satisfaga este ensayo no debe ser recomendado para uso médico.

Existe igualmente cierto número de pruebas, enfocadas al estudio de la hemólisis, la coagulación, la absorción de las proteínas, la integridad de las plaquetas sanguíneas y otros parámetros.

Efectos en la presión sanguínea y la respiración (22).

Este método exige que quienes lo aplican tengan amplios conocimientos sobre el tema y además involucra gastos elevados. Se anestesia un conejo y se inyecta en su vena yugular extractos acuosos o miscibles en agua del plástico a examinar; se registra la presión sanguínea en la carótida así como la respiración a través de la tráquea.

Varios extractos plásticos pueden ser ensayados en el mismo animal, siendo esencial comparar los efectos producidos por los productos extraídos del plástico con los del disolvente utilizado para la extracción.

Todo extracto de un material plástico que ejerza un efecto sobre la presión sanguínea no es conveniente utilizarlo para operaciones en las que se apliquen inyecciones intravenosas en el hombre. Sin embargo, aún cuando el ensayo resulte negativo, no se excluye la posibilidad de que haya peligro pues existe un gran número de compuestos que poseen una actividad farmacológica potencial sin actuar sobre la presión sanguínea.

Efectos sobre la transmisión nerviosa (22).

Este método también exige amplios conocimientos por parte de quienes lo aplican. Se anestesia una rata y se le exponen el nervio ciático y el músculo tibial anterior. Un cordón impregnado del extracto se enrolla alrededor del nervio, el cual es estimulado eléctricamente a intervalos regulares. Se determinan así los efectos del extracto sobre la contracción muscular, la función mioneurol y el reflejo controlateral.

Este ensayo permite observar ciertas formas de actividad farmacológica del producto examinado así como su capacidad para dañar los tejidos. Desgraciadamente, los resultados son difíciles de interpretar ya que este método de ensayo presenta una sensibilidad variable con respecto a las diferentes sustancias. En consecuencia, las reacciones producidas sobre el nervio y el músculo no siempre pueden revelar la toxicidad del extracto sometido a los ensayos.

Toxicidad para los invertebrados.

1. Daphnia magna (243). Varios cultivos de las diez primeras generaciones de *Daphnia magna* (pulga de agua dulce que constituye el plancton lacustre) provenientes de cepas mixtas se mantienen dentro de los extractos de plásticos a 20°C durante 48 horas y sin recibir ninguna sustancia nutritiva durante este período. Se compara la mortalidad de estos cultivos con la de un cultivo testigo.

2. Tubifex (69). Varios grupos de *tubifex* (pequeños gusanos -

filiformes utilizados para la alimentación de los viveros de peces) se sumergen durante 2 horas en los extractos de los plásticos. Después de este período se examinan y se evalúa su estado tomando como índice el valor comprendido entre 1 (no afectados) y 4 (destruidos). Después de estas observaciones es posible calcular un índice tubifex para cada grupo; igualmente puede compararse el índice tubifex correspondiente a diferentes plásticos. Es aconsejable durante el ensayo examinar en la misma forma un plástico reconocido como no tóxico.

Este método no ha sido objeto más que de un solo ensayo y, en consecuencia, su validez es todavía limitada. Otra dificultad que se opone a la generalización de su empleo es que solamente puede ensayarse sobre extractos acuosos de los plásticos.

Toxicidad para los peces (235).

El modo operatorio utilizado es semejante al descrito anteriormente para ensayar con los tubifex; sin embargo, el de los peces ha sido utilizado más ampliamente. Varios grupos de gobios (peces perciformes de la especie *Phoxinus laevis* agas) se mantienen dentro de extractos de los plásticos durante 24 horas, después de lo cual se examinan los extractos para ver si presentan una acción tóxica.

Toxicidad para los mamíferos.

1. Toxicidad aguda. Se efectúa en ratones de 17 a 23 g de pe

so inyectándoles una pequeña fracción de la solución esterilizada y envasada en el plástico de ensayo. En las siguientes 48 horas - no debe advertirse síntoma alguno de toxicidad.

2. Toxicidad subaguda. Los ensayos se practican en la rata y el extracto es administrado diariamente durante un período de 4 a 6 semanas. Al final de la experimentación se efectúa un examen hematológico y una histología de diagnóstico.

3. Toxicidad crónica. Se evalúan las consecuencias de la exposición repetida o continua a los materiales plásticos o sus extractos mediante ensayos que pueden durar de 6 meses a un año en la rata y de uno a dos años en el perro, dependiendo también del material plástico de que se trate y de su empleo propuesto. Debe examinarse la acción de estos productos sobre la sangre (537), sobre el funcionamiento de un órgano o en la patología de un tejido.

Se justifican exámenes de este tipo ya que puede suceder (de hecho sucede) que ciertas prótesis plásticas se rompan en el interior del cuerpo. Es en este momento cuando pueden ser liberados constituyentes tóxicos.

4. Efectos sobre los sistemas enzimáticos (83). El examen de los efectos posibles de los materiales plásticos sobre el sistema enzimático tiene una importancia primordial y, en particular, de los efectos ejercidos sobre el sistema reticuloendotelial hepático el cual metaboliza ciertas sustancias.

Acción sobre la fisiología del aparato respiratorio.

Puede haber peligros de toxicidad aguda o crónica en el aparato respiratorio (15, 115, 502) durante la fabricación de los plásticos (257, 539), muy particularmente cuando intervienen disolventes de alta volatilidad, y en la formación, por pirólisis, de productos tóxicos durante la combustión accidental o voluntaria de materiales plásticos (316). Por tal motivo, ha surgido la necesidad de contar con un método de investigación más sensible - que permita observar los cambios iniciales en la fisiología del aparato respiratorio.

La mayoría de los métodos clínicos ya establecidos han sido modificados en vista de los experimentos efectuados con animales mediante el uso de dispositivos registradores muy perfeccionados. Las medidas efectuadas pueden agruparse en cuatro categorías: funcionamiento del pulmón, ventilación del pulmón, gases presentes - en la sangre y liberación de estos gases del pulmón, lo cual permite obtener, mediante la medición de 24 parámetros, un amplio conocimiento de la fisiología de este órgano.

Por consiguiente, se dispone hoy de medios que permiten observar los cambios iniciales producidos en la fisiología del aparato respiratorio antes de que se presenten efectos tóxicos serios. Los efectos observados pueden compararse fácilmente con los que se producen en el hombre.

Ensayos del poder antigénico (35).

Se examinan las consecuencias de la inyección de extractos -

de plásticos en la producción de anticuerpos.

Ensayos sobre los productos del aparato reproductor (feto) (429).

Si aparecen fenómenos sistemáticos durante estudios a corto o largo plazo es necesario considerar la posibilidad de que exista una acción de los plásticos examinados sobre los productos del aparato reproductor de una persona voluntaria utilizada en calidad de conejillo de Indias; no obstante, los conejos son a menudo indicadores más sensibles de la actividad ejercida por ciertos -- productos químicos sobre el feto. Las ratas y los ratones con frecuencia se utilizan para estudiar la influencia de los diferentes productos químicos sobre el desarrollo pre y post-natal.

Ensayos cancerígenos.

Estos ensayos, efectuados con frecuencia en roedores durante toda la vida del animal, ésto es, de 2 a 3 años, pueden indicar la presencia de reacciones cancerígenas (sarcomas) en los animales después de colocarles implantes plásticos (136, 253). Sin embargo, el verdadero significado de las observaciones hechas es todavía dudoso pues la forma y el estado físico de los plásticos -- ensayados parecen ser los factores que favorecen el desarrollo de sarcomas, más bien que el plástico mismo.

Además, debe tenerse grandes precauciones para evitar toda mortalidad en los animales debido a infecciones inter-currentes, y los regímenes alimentarios deben ser igualmente controlados en lo que respecta a la ausencia de sustancias cancerígenas las cuales pueden interferir con el trabajo en curso.

Métodos fisicoquímicos de ensayo.

Con el propósito de facilitar su estudio, las pruebas fisicoquímicas de control para envases plásticos y su contenido pueden clasificarse de la manera siguiente:

1. Aspecto, características organolépticas e identificación.
2. Prueba de pH.
3. Residuo seco.
4. Ensayos químicos.
5. Permeabilidad:
 - a) al vapor de agua
 - b) a los gases
 - c) a las radiaciones
 - d) a los microorganismos
 - e) a los antisépticos
6. Aditivos.

1. Aspecto, características organolépticas e identificación.

Con relación a los plásticos, la Cámara Sindical Nacional de Productos Farmacéuticos de Francia aconseja separar del lote los siguientes porcentajes, al azar, para su control:

<u>número de envases</u>	<u>separar</u>	<u>unidades correspondientes</u>
0 a 250	11 %	27
251 a 500	10 %	50
501 a 1 000	9 %	90
1 001 a 1 500	8 %	120
1 501 a 3 000	7 %	210
3 001 a 10 000	6 %	600
10 001 a 25 000	5 %	1 250
25 001 a 100 000	4 %	4 000
100 001 a 250 000	3 %	7 500
250 001 a 1 000 000	2 %	20 000

El primer control se realiza para descubrir diferencias exteriores, olor particular al abrir las cajas que contienen los envases, polvos, cuerpos extraños, formas defectuosas, rebabas, marcas por moldeo defectuoso, recipientes del mismo tipo con leyendas diferentes, etc. Cada material tiene su olor particular y en algunos plásticos el olor aumenta con la temperatura debido a la formación de productos de depolimerización. En el poliestireno el olor es debido a sus monómeros; en el cloruro de polivinilo, a los aditivos.

Como cuerpos extraños se investigan grasas, aceites y polvos contaminantes. Estos polvos aparecen durante la fabricación pues ciertos plásticos se cargan de electricidad estática y los atraen. La atracción se atienda si los envases son distribuidos en bolsas de plástico en cuyo caso las cargas se transfieren a éstas. También existen aparatos especiales que se utilizan para neutralizar las cargas antes del empaque.

Asimismo, se controla la homogeneidad de la masa y del color y se observa si no hay dificultad en la lectura de leyendas o inscripciones, ortografía y nitidez. Se toman las medidas de altura, diámetro, a veces diámetro interno, etc.; también puede verificarse el paralelismo entre la base del frasco y el plano del cuello. Se determina la regularidad del espesor de las paredes del envase así como su volumen y peso.

Es importante determinar la transparencia del material. Esta se determina en un espectrofotómetro midiendo la transmisión de la luz a una longitud de onda comprendida entre 350 y 650 nm y considerando como 100% la transmisión a través del aire. También se determina la transparencia de la solución comparándola con otra --- igual que no haya estado en contacto con el plástico, del mismo modo que antes, por transmisión de la luz en el mismo intervalo de longitudes de onda (422).

Se determina la calidad y se identifica el material. Esto puede realizarse por vía química, por cromatografía gaseosa, por espectrofotometría en el infrarrojo, etc. Igualmente se ensaya la fluorescencia en el ultravioleta: por ejemplo, el cloruro de polivinilo da un color azul oscuro, el poliestireno un azul violeta y los nitrilos poliacrílicos un amarillo brillante intenso.

También puede efectuarse un ensayo a la llama de un mechero de Bunsen para observar las características de la llama, del material y de sus residuos, la facilidad de ignición, la persistencia de la combustión luego de retirar el material de la llama, la coloración de ésta, el olor desprendido, el color del humo, etc. Conviene destacar que los aditivos incorporados pueden cambiar las característi

cas señaladas.

También debe observarse la soldadura de los tubos flexibles -- así como el termosellado en los envases plásticos, el cual debe controlarse cuidadosamente.

La Farmacopea Francesa determina que los envases para inyectables y colirios deben ser suficientemente transparentes para permitir en todo momento la verificación del aspecto de la preparación - (117).

2. Prueba de pH.

Para este ensayo se dividen 300 cm² del recipiente plástico a ensayar en fragmentos de unos 3 cm², los cuales se lavan dos veces en probetas de vidrio neutro con 100 ml de agua destilada; luego se colocan en un matraz Erlenmeyer de 500 ml, también de vidrio neutro, con 200 ml de agua destilada. Se tapa el matraz con gasa (no con algodón) y se esteriliza en autoclave a 110°C durante 30 min, efectuándose al mismo tiempo un ensayo en blanco, sin el material plástico. Después se toma el pH. La diferencia de pH que se observe en el peachímetro en relación al ensayo en blanco no deberá ser superior a una unidad.

Es claro que en lugar de agua destilada puede utilizarse la solución medicamentosa envasada para tratar los fragmentos de plástico. El nylon y el hidrocloreuro de caucho acidifican notablemente -- las soluciones cuando se calientan en autoclave, lo que hace suponer la liberación parcial o total de iones cloruro en forma de ácido clorhídrico (259).

3. Residuo seco.

El mismo preparado que se utilizó para el ensayo de pH puede servir para determinar el residuo seco que se obtiene a las temperaturas habituales de esterilización. El residuo obtenido suele hallarse entre 2.7 y 5 mg/1000 ml.

4. Ensayos químicos.

Para efectuarlos se prepara un líquido extractivo colocando en un frasco de 500 ml, 300 cm² de la película plástica y 250 ml de agua destilada. Se cierra y esteriliza por corriente de vapor durante 30 min y luego se lleva al autoclave por 15 min a 120°C. Como es de rigor, también se efectúa un ensayo en blanco. Algunos autores (192, 510) prefieren efectuar los ensayos sobre el contenido del envase y si se trata de inyectables, sobre el mismo líquido inyectable y no sobre los envases que los contienen. Lefaux (307) aconseja que el químico farmacéutico conozca tanto la composición de la solución como la del plástico que se propone utilizar.

a) Para investigar amoníaco, a 10 ml del extracto obtenido se agrega 0.5 ml de reactivo de Nessler y se observa la coloración obtenida.

b) Para agentes reductores, a 20 ml del extracto se agregan 20 ml de permanganato de potasio 0.01 N y 1 ml de ácido sulfúrico 2 N y se lleva a ebullición durante 3 min. Luego de enfriar se adiciona,

bajo corriente de agua, 0.1 g de yoduro de potasio y 5 gotas de pasta de almidón. Se titula el exceso de permanganato de potasio con solución 0.01 N de hiposulfito de sodio. Del valor hallado se deduce lo gastado en el ensayo en blanco.

Jaminet (259) sólo ha encontrado cantidades importantes de sustancias reductoras al permanganato en el nylon y el cloruro de polivinilideno.

c) Los metales pesados pueden investigarse agregando a 2 o 3 ml de la solución contenida en el envase, o a un líquido extractivo obtenido por tratamiento en autoclave de 2 g del plástico en 20 ml de agua destilada exenta de metales pesados, unas gotas de una solución de ditizona (5 mg en 100 ml de tetracloruro de carbono), agitando fuertemente. Un cambio en el color verdoso indica la presencia de metales pesados.

En envases de soluciones parenterales se han hallado cantidades significativas de algunos metales y trazas de otros.

Según Jaminet, a veces esta reacción no es suficientemente sensible, obteniéndose resultados mucho más seguros efectuando los ensayos por difracción de rayos X. Con todo, las cantidades halladas no tienen mayor importancia clínica o toxicológica.

Pellerin y Macheron (422) utilizan para cinc y plomo la ditizona y para el estaño la reacción del ditiol y ácido tioglicólico. No debe investigarse compuestos de estaño ni en los polietilenos ni en el polipropileno pues no los contienen, pero sí y siempre en el cloruro de polivinilo (269,424).

d) Para la prueba de arsénico, 100 ml de extracto se concentran hasta la décima parte de su volumen. A 5 ml de este concentrado se adicionan 5 ml de reactivo hipofosforoso (Farmacopea Internacional I) y luego se mantiene durante 30 min en baño María hirviendo. No debe observarse color amarillo fuerte.

5. Permeabilidad.

Una característica de los plásticos es su permeabilidad. Esta propiedad resulta útil en la industria alimentaria cuando se trata de conservar y proteger productos frescos como frutas, legumbres, carnes, etc. En la industria farmacéutica no ocurre lo mismo, pues se considera tanto más útil el plástico cuanto menos permeable es. Por consiguiente, resulta óptimo un material cuando no permite intercambio con el exterior del recipiente y cuando se mantiene intacto hasta el final de su vida útil.

El pasaje de sustancias a través de plásticos intactos se efectúa principalmente en forma de gas o vapor (348). Sin embargo, cuando la estructura lo permite como la del celofán, es posible también el pasaje de soluciones. Los iones pueden atravesar una película de celofán.

Los ensayos de permeabilidad del envase son de gran importancia pues determinan la medida en que sus componentes son liberados para volcarse en la solución que constituye su contenido.

Según Autian (32), Brawn y Sauber (77) mencionan cinco métodos para medir la permeabilidad, de los cuales el llamado PVT (presión-volumen-temperatura) parece ser el más práctico y es resumen-

dado por la American Society for Testing & Materials (ASTM) para el estudio de la velocidad de pasaje de gases a través de películas plásticas. En esencia, el método PVT utiliza una celda con dos compartimentos separados por el plástico en ensayo. Se introduce el gas en uno de los compartimentos y al efectuar la presión en un tiempo dado, atraviesa el plástico.

Este aparato carece de la precisión necesaria para cuando se requiere datos más exactos. No obstante, es útil para obtener medidas rápidas y efectuar controles que no se requieran muy precisos.

a) Permeabilidad al vapor de agua.

La Farmacopea Helvética establece que el pasaje de vapor de agua a través de la pared del recipiente plástico deberá ser suficientemente pequeño para que después de un año de conservación a 23°C el contenido no haya perdido más de 10% de su peso.

Bersin y cols. (56) informan las pérdidas de agua en envases de polietileno:

luego de 100 semanas a 20°C (espesor 0.10 mm): 30%

luego de 6 semanas a 50°C (espesor 0.10 mm): 50%

luego de 50 semanas a 37°C (espesor 0.15 mm): 60%

A intervalos de tiempo adecuados, los cuales dependen de cada material, se controla el peso de la celda de prueba tapada con un disco del material plástico a ensayar y se sigue el experimen-

dado por la American Society for Testing & Materials (ASTM) para el estudio de la velocidad de pasaje de gases a través de películas plásticas. En esencia, el método PVT utiliza una celda con dos compartimentos separados por el plástico en ensayo. Se introduce el gas en uno de los compartimentos y al efectuar la presión en un tiempo dado, atraviesa el plástico.

Este aparato carece de la precisión necesaria para cuando se requiere datos más exactos. No obstante, es útil para obtener medidas rápidas y efectuar controles que no se requieran muy precisos.

a) Permeabilidad al vapor de agua.

La Farmacopea Helvética establece que el pasaje de vapor de agua a través de la pared del recipiente plástico deberá ser suficientemente pequeño para que después de un año de conservación a 23°C el contenido no haya perdido más de 10% de su peso.

Bersin y cols. (56) informan las pérdidas de agua en envases de polietileno:

luego de 100 semanas a 20°C (espesor 0.10 mm): 30%

luego de 6 semanas a 50°C (espesor 0.10 mm): 50%

luego de 50 semanas a 37°C (espesor 0.15 mm): 60%

A intervalos de tiempo adecuados, los cuales dependen de cada material, se controla el peso de la celda de prueba tapada con un disco del material plástico a ensayar y se sigue el experimento.

to (con humedad y temperatura reguladas) hasta obtener tres valores de peso constantes.

La permeabilidad al vapor de agua (261) en gramos/m²/día se calcula con la siguiente ecuación:

$$P = \frac{N \times 24 \times 10,000}{t \times F}$$

donde:

N = diferencia en gramos entre dos pesadas consecutivas a intervalos de tiempo t,

t = intervalo de tiempo entre las pesadas antedichas,

F = superficie de la muestra de ensayo, expresada en cm².

Este método no es suficientemente sensible para valores por debajo de 2 g/m²/día, pero aún en esos casos es una orientación adecuada.

b) Permeabilidad a los gases.

Lo señalado para la permeabilidad al vapor de agua puede aplicarse a otros gases. Particularmente importante para la estabilidad de los productos farmacéuticos envasados en plásticos es la permeabilidad que éstos presentan al oxígeno, al nitrógeno y al dióxido de carbono (513).

c) Permeabilidad a las radiaciones (152).

Los porcentajes de transmisión de diversas películas plásticas han sido determinados (307) en el ultravioleta (a 2537 Å y a 3650 Å) y en el espectro infrarrojo. La disminución observada en la transmisión de radiaciones a través de las distintas películas plásticas, sobre todo en el ultravioleta, se utiliza para la apreciación del envejecimiento (152) del material.

Es importante señalar que la Legislación Francesa no permite el empleo de agentes anti-ultravioleta como constituyentes de envases que contendrán productos alimentarios.

Para esterilizar los envases de medicamentos, productos alimentarios, dispositivos médicos, etc., se les suele someter a las radiaciones ionizantes.

d) Permeabilidad a los microorganismos.

Para el control de la permeabilidad a los microorganismos de los envases plásticos - a fin de evitar una potencial contaminación - se ha propuesto una técnica consistente en el pasaje de un virus a través del polímero. El virus seleccionado para las pruebas es el del Newcastle, muy resistente y el cual puede obtenerse sin dificultad en grandes cantidades.

A algunos de los envases conteniendo líquido estéril se les hace de 1 a 5 microperforaciones y se colocan en una suspensión del virus de prueba. Los envases intactos no dejan pasar el virus así como tampoco los que presentan señales de ligeros traumatismos. El

grado de contaminación aumenta con el número de microperforaciones efectuadas (187).

Sin embargo, el método más generalizado se realiza colocando los envases en caldo contaminado durante 10 días a 37°C. Luego se efectúa una prueba microbiológica en el contenido del envase.

Los gérmenes pueden atravesar una película de 40 μ pero también puede suceder que no atraviesen una película de 100 μ si ésta no tiene poros. Por ello resulta indispensable efectuar pruebas de permeabilidad a los gérmenes para una mejor protección general y para asegurar la esterilidad de los preparados inyectables.

e) Permeabilidad a los antisépticos.

El ensayo se efectúa sobre envases de polietileno utilizados para soluciones oftálmicas. El material debe ser casi puro y con un alto grado de cristalinidad para hacer posible su esterilización en autoclave. Por esterilización a 100°C durante 30 min la pérdida de alcohol bencílico es de 1.8%, y al calentar por igual lapso a 115°C, la pérdida se duplica. Se producen pérdidas mayores con el 5-fenil pentanol, subiendo de 15.4% a 28.9%, respectivamente. El cloroxilenol es liberado en las proporciones de 13.6% a 20%, y el clorobutol de 16% a 26% (452).

6. Aditivos.

Muchas veces es preciso conocer en el plástico la presencia de los plastificantes, los antioxidantes y los colorantes (183) --

así como efectuar su identificación (394). Pellerin y Macheron ofrecen técnicas útiles para tal objeto aunque su estudio se limita al polietileno, al polipropileno y al cloruro de polivinilo (422).

El tratamiento del material con n-hexano permite extraer principalmente antioxidantes fenólicos y diversos constituyentes como son las aminas primarias aromáticas. El óxido de etileno extrae algunos plastificantes orgánicos. La espectrofotometría en el ultravioleta o en el visible y la cromatografía en capa fina permiten demostrar la existencia de estos agentes. Thomas y Lagrange (510) investigaron plastificantes efectuando la extracción con éter y también mediante análisis por espectrofotometría en el infrarrojo, por cromatografía y por métodos químicos.

Ensayos para Elastómeros.

Los ensayos de control para elastómeros se basan en las siguientes propiedades:

1. Desprendimiento de partículas.
2. Capacidad de fragmentación.
3. Adsorción y Absorción.
4. Permeabilidad al vapor de agua.
5. Solubilidad (hinchamiento).
6. Cesión de componentes.
7. Reactividad química superficial.
8. Fricción.
9. Cierre y ajuste.
10. Turbidez.
11. Pruebas biológicas.

1. Desprendimiento de partículas.

El agregado al caucho de sustancias de carga como el carbón, el caolín, etc. para mejorar algunas de sus propiedades mecánicas como la resistencia a la abrasión puede dar lugar a la aparición, en el seno de las soluciones, de partículas insolubles capaces de adsorber cantidades relativamente altas de principios activos y -- conservadores. Si pasan de un tamaño mayor al de los eritrocitos -- pueden provocar shock y también tromboflebitis. Para evitarlo, las soluciones para aplicación por vía endovenosa no deben contener --

más de 50 partículas de dimensión superior a $5 \mu/ml$ (261).

2. Capacidad de fragmentación.

Con agujas normales en buenas condiciones la goma natural -- (caucho) es la que menos fragmentación ofrece. Esta prueba se realiza efectuando 100 perforaciones y contando los fragmentos que se forman. Le sigue al caucho natural el Buna N (caucho nitrilo) y el caucho butilo. Un poco lejos de ellos, por la gran producción de fragmentos, se hallan el caucho de neopreno con el cual se llega a más de 60 y en algunas pruebas hasta más de 90, y el de silicona, -- que origina un alto número de partículas (promedio de 55, según -- Hopkins). Se admite que no deben formarse más de 50 fragmentos luego de 100 perforaciones.

El agregado de sustancias de carga al caucho natural aumenta la tendencia a la fragmentación, salvo en algunos casos, como por ejemplo cuando se agrega un modificador como la parafina a algunas calidades de neopreno las cuales forman fragmentos en forma exagerada.

3. Adsorción y Absorción.

Con el fin de evitar la pérdida de los conservadores, la Farmacopea Británica de 1953 recomienda hervir los tapones durante -- treinta minutos con refrigerante a reflujo o colocarlos en una solución del antiséptico a la concentración que llevará el preparado a una concentración doble durante cuarenta y ocho horas (261).

La absorción de agua ha sido muy estudiada pues casi todas -- las soluciones inyectables en cuyo envase participa un elastómero, son acuosas. Según Hopkins (239), Scott estima que la absorción -- producida por la inmersión de la pieza de goma es proporcional a -- la raíz cuadrada del tiempo. El primero ofrece porcentajes de ab-- sorción de agua por diferentes elastómeros. Discos de 20 mm deseca-- dos y puestos en agua durante 42 días aumentan su peso en las si-- guientes proporciones: el caucho de butilo absorbe el 0.74%, el na tural el 1.54% y el de neopreno el 6.16%.

Conviene determinar también en los tapones tanto la absorción de agua como la de vapor de agua. Para lo primero, se llevan los -- tapones sumergidos en agua destilada al autoclave, sometiéndolos a 120°C durante 45 minutos. Se retiran, se seca la superficie rápida-- mente y se pesan; luego se llevan a la estufa durante 30 min a --- 100°C y se pesan nuevamente. La diferencia es la cantidad de agua absorbida en las condiciones del ensayo. Para determinar la absor-- ción de vapor de agua se colocan los tapones desecados, por un -- lapso superior a 10 días, en un recipiente saturado de vapor de -- agua a 37°C; luego se pesan.

4. Permeabilidad al vapor de agua.

Esta depende del tipo de elastómero y al parecer también de -- la forma del dispositivo de cierre. Los tapones de caucho butilo -- utilizados para el cierre de los frascos que contienen preparados liofilizados son prácticamente impermeables a los vapores de agua. Luego de someter estos tapones durante 20 semanas a 47.5°C y con --

una humedad de 95-100%, la absorción de vapor de agua resulta casi nula.

La determinación de la permeabilidad al vapor de agua se efectúa colocando 1 g de cloruro de calcio desecado en un frasco que se cierra con el tapón en estudio, previamente desecado a 100°C. Se lleva el frasco a una atmósfera saturada de vapor de agua, a 37°C. Luego de 10 días, el aumento de peso del cloruro de calcio indica el grado de permeabilidad (538).

5. Solubilidad (hinchamiento).

La absorción de un disolvente por el elastómero produce el hinchamiento del mismo hasta un grado que depende del tipo y magnitud del entrecruzamiento y de la polaridad de los aditivos así como de la naturaleza del disolvente. El cloroformo produce un gran hinchamiento de los materiales. Los aceites lo hacen en menor grado pero siempre en alto porcentaje. Luego de siete días a 70°C el volumen del hinchamiento por aceite alcanza el 22% para el caucho butilo, el 170% para el natural y el 25% para el de neopreno. El Buna N (copolímero de butadieno con acrilonitrilo) aumenta muy poco el volumen, sólo el 3% (239).

6. Cesión de componentes.

Para el ensayo de los productos de cesión se efectúa la siguiente técnica (538) en la cual se extreman las condiciones de liberación: Diez tapones se colocan en un frasco de vidrio neutro

con 350 ml de agua destilada, se tapa y se lleva al autoclave a --
120°C durante 45 min.

Sobre el líquido de extracción se efectúan las siguientes ---
pruebas (521, 538):

- Apreciación del color, olor y sabor del líquido, comparando con los de otros lotes.
- Determinación del pH.
- Investigación de cloruros y sulfatos.
- Investigación de nitrógeno amoniacal. A 10 ml del líquido obtenido se adiciona 1 ml de reactivo alcalino (Na_2CO_3 , 10 g; NaOH, 10 g y agua destilada c.b.p. 100 ml). Luego de un contacto de 12 hrs.- se filtra y se tratan 10 ml del líquido limpio con 0.5 ml de --- reactivo de Nessler. Después de 5 min se compara la coloración - de la solución con la que da una solución testigo de cloruro de - amonio conteniendo 0.382 g/litro, la cual corresponde a 10 mg de - nitrógeno amoniacal por litro.
- Investigación de arsénico. Se efectúa en la misma forma que para los materiales plásticos.
- Investigación de metales pesados. A 50 ml del líquido en estudio se adicionan 2 ml de HCl y se calienta a 70°C, haciendo pasar después una corriente de ácido sulfhídrico en medio clorhídrico.
- Investigación de metales alcalino-térreos. Se precipitan en forma de sulfatos y oxalatos en medio acético.
- Investigación de fierro. Se efectúa por adición de NH_4SCN .
- Investigación de cinc. Mediante la reacción colorimétrica de la - ditizona.

- Determinación de sustancias reductoras por permanganimetría. El resultado se expresa en ml de KMnO_4 0.01 N por 200 ml de solución.
- Espectros de absorción en la zona de 220 a 300 $\text{m}\mu$.
- Determinación del residuo seco. Se efectúa por evaporación de 20 ml del líquido en estudio y desecación en estufa a 105°C hasta peso constante.

7. Reactividad química superficial.

Dada la compleja composición de los elastómeros con sus aditivos y los tratamientos a que se someten los tapones en la industria farmacéutica, esto es, lavado, esterilización en autoclave, ciclos de calor en estufa, agentes físicos a que están expuestos, etc., no hay duda de que tienen la posibilidad de reaccionar repetidamente con el medio que los rodea.

8. Fricción.

Interesa esta propiedad en la medida que facilita o dificulta la aplicación de los tapones. Existen varios métodos para modificar la superficie de las gomas a fin de reducir el coeficiente de fricción: oxidación controlada de la superficie, incorporación de ceras o aceites que afloran a la superficie y aplicación de lubricantes externos como agua o siliconas.

También se aplica un procedimiento para lubricar mediante un tipo de polimerización que incluye la fluoración de la estructura

superficial. Por conversión de algunos de los grupos CH próximos a la superficie por grupos CF, la energía superficial libre se reduce y el coeficiente disminuye en forma apreciable (239).

9. Cierre y ajuste.

Se llenan cinco recipientes con agua destilada, se tapan con los tapones en ensayo y se esterilizan a 120°C durante 45 min. Los recipientes tapados se sumergen en una solución coloreada, todo lo cual se lleva a una cámara de vacío. Se hace el vacío y luego se vuelve a la presión atmosférica. La ausencia de coloración del contenido de los frascos indica el buen cierre de los tapones (538).

10. Turbidez.

Se prepara una suspensión de caolín en polvo muy fino que contenga 0.002 g por litro de agua destilada. En un frasco idéntico - conteniendo la misma cantidad de agua destilada se colocan dos tapones de los que se dispone para la prueba y los dos frascos se esterilizan a 120°C durante 45 min. Para mayor seguridad, conviene poner diez tapones en 350 ml de agua destilada contenida en un frasco de 500 ml. La opacidad del líquido obtenido se compara con la de la suspensión de caolín mediante un fotómetro.

Puede realizarse la misma operación con las soluciones que irán en los envases.

11. Pruebas biológicas.

- Pruebas de hemólisis y de aglutinación sobre hematíes humanas.
- Ensayos de sustancias pirogénicas. En un frasco de 500 ml se colocan 350 ml de la solución a envasar y diez tapones en ensayo. Se tapa y se esteriliza en autoclave. Se deja enfriar al aire y luego se continúa el enfriamiento en el congelador de una heladera hasta que toda la masa se haya convertido en hielo. Después se lleva a temperatura ambiente con agitación mecánica. Con esta solución se realiza la prueba de pirógenos en conejos.
- Prueba de agresividad sobre cultivos bacterianos. Aktulga (7) estudió este problema trabajando con los tapones y sus constituyentes. La mayoría de los tapones ensayados inhiben la acción de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Pseudomona aeruginosa* y producen la lisis de los glóbulos rojos después de un tiempo. Su extracto acuoso se comporta más o menos en la misma forma. Al probar constituyentes de la goma como el 2-mercaptobenzotiazol, el disulfuro de tetrametiltiuram y la fenil- β -naftilamina también se presenta una fuerte acción inhibitoria sobre *Corynebacterium diphtheriae*.

Para efectuar este ensayo se siembra un medio de cultivo -- con diez gotas de cultivo fresco del germen de prueba. Luego se agrega 10 ml de la solución extractiva indicada en el subtítulo "Cesión de componentes" y se incuba a 37°C procediendo posteriormente en la forma habitual para este tipo de ensayos bacteriológicos (538).

Métodos para el estudio de la citotoxicidad han sido tratados por Vasington, Piersma, Corbett y Bittle (533).

Para un estudio más profundo sobre los ensayos y especificaciones de los tapones de elastómeros puede consultarse el trabajo de Revol y Sempe (434) y las recomendaciones de la British Standards Institution (488).

Ensayos para Materiales de uso quirúrgico.

En esta clasificación están comprendidos:

- Algodón
- Materiales de sutura
- Catéteres y drenajes
- Materiales para implantación

Los materiales de los dos primeros grupos se encuentran incluidos en todas las farmacopeas. Los correspondientes a los otros dos grupos aún no están oficializados.

1. Algodón.

- Caracteres organolépticos. Color, sensación táctil y olor, homogeneidad del material, uniformidad de cardado, elasticidad, ausencia de nudillos, polvillo (fibrillas extra-cortas sueltas) y cuerpos extraños provenientes de la semilla o de los procesos de elaboración.

La verificación de estos caracteres puede llegar hasta la determinación cuantitativa de la longitud de las fibras y su representación promedial.

- Cuerpos extraños. Se toma de una pieza un trozo de algodón -- cardado retirado de una caja medianamente cargada de impurezas. Utilizando una pinza se separan con cuidado las impurezas y se

pesan. Se repite dos o tres veces la operación sobre otras porciones de algodón. Se calcula el peso medio el cual debe ser inferior a 0.5% del peso de algodón.

- Fibras extrañas. Se observa al microscopio, verificando la presencia de fibras únicas y continuas de algodón.

- Ensayos. Los más importantes son los tendientes a determinar la velocidad de absorción de agua, coeficiente de absorción de agua, impurezas hidrosolubles, neutralidad, algunos aniones y cationes, grasas, resinas, colorantes, pérdida a la desecación y cenizas.

Algunos ensayos o determinaciones pueden verse afectados por las condiciones ambientales (temperatura y humedad) en el momento de efectuar las pruebas. En tales circunstancias, las muestras deberán estabilizarse previamente manteniéndolas durante un tiempo prudente en atmósfera de condiciones estándar y humedad relativa.

a) Absorción de agua (524). Se toman porciones de 1 g de algodón procedente de diferentes partes del empaque, extraído por estiramiento, no por cortes; se pesan y se colocan en un canastillo hecho con alambre de cobre. Se suspende el canastillo a 12 mm por encima de la superficie del agua destilada contenida en un vaso adecuado. La temperatura del agua será de $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Se introduce el canastillo rápidamente en el agua y mediante un cronómetro se controla el tiempo de inmer

si3n total de la muestra, el cual deber3 ser de 10 seg como m3ximo (seg3n la U.S.P.).

b) Coefficiente de absorci3n de agua. El canastillo del ensayo anterior es retirado del agua y se deja escurrir durante 10 seg en la misma posici3n horizontal. Se coloca enseguida en un vaso tapado, se pesa y se deduce la cantidad de agua absorbida. El algod3n deber3 retener no menos de 24 veces su peso, de agua (U.S.P.).

Utilizando procedimientos similares y vali3ndose de aparatos muy simples, pero normalizados, la Farmacopea Francesa establece un coeficiente de 18.

c) Impurezas. El agua utilizada para determinar la absorci3n, o una extracci3n acuosa equivalente, es 3til para investigar la presencia de ciertas impurezas; 3stas pueden llegar a determinar la calidad del material.

- Materias solubles. Se determinan gravim3tricamente sobre una parte alcuota del l3quido. Debe ser inferior a 0.15% referido al peso de la muestra.
- Neutralidad. El agua de extracci3n debe presentar un pH comprendido entre 3.7 (viraje del anaranjado de metilo) y 9.4 (fenolftalefina).
- Iones. Dentro de los m3s frecuentes se toleran trazas de cloruros, sulfatos y calcio. No ocurre lo mismo con los hipocloruros cuya presencia determinar3 el rechazo de la muestra.

- Sustancias grasas y resinosas. Se determinan cuantitativamente por gravimetría. Una muestra del orden de 10 g se extrae con éter etílico o cloroformo (purísimo) en un aparato de Soxhlet. El residuo seco de la extracción, referido al algodón, debe ser inferior a 0.70 g% (U.S.P.).
 - Colorantes. Con una muestra de 10 g de algodón, colocada en un percolador angosto, se efectúa una extracción utilizando etanol como disolvente. Se hace pasar el disolvente muy despacio hasta recoger 50 ml. Se coloca en una probeta incolora de vidrio de 20 cm de alto y se observa a través de su eje: no debe apreciarse ningún tinte ni color azul o verde; a lo sumo puede existir un ligero tinte amarillento.
 - Azurantes fluorescentes. Una muestra filtrada de algodón y observada a la luz ultravioleta no debe presentar fluorescencia alguna.
- d) Pérdida de peso a la desecación. Una muestra de ensayo del orden de 5 g sometida a calefacción (100-105°C) durante 3 hrs no debe experimentar una pérdida de peso superior a 8% (Farmacopea Francesa).
- e) Residuo a la ignición (cenizas sulfúricas). Se determina -- por gravimetría sobre una muestra de ensayo del orden de 5g. La muestra, colocada en crisol de platino o de sílice, se humedece con ácido sulfúrico diluido y se evapora en seco a baño María; luego se calcina a 800°C hasta cenizas blancas agregando algunas gotas de ácido sulfúrico diluido, si fue-

ra necesario. El resultado se considera aceptable si es inferior a 0.30% (Farmacopea Francesa).

2. Materiales de sutura.

- Fuerza tensil o resistencia a la ruptura (525). Constituye -- uno de los puntos críticos y se determina por tracción directa utilizando dinamómetros de velocidad uniforme. Las medidas se efectúan sobre muestras no menores de 10 cm -entre mordazas- y se hacen no menos de cinco medidas sobre el mismo hilo. No debe tomarse en cuenta las rupturas ocurridas a nivel de las mordazas. Las medidas realizadas sobre nudos en general arrojan valores muy inferiores.

- Elasticidad. Es un valor utilizado en la apreciación de la sutura y señala la elongación que puede alcanzar el hilo en el momento de su ruptura cuando es sometido a la tracción. El valor se expresa en milímetros referidos a un metro de hilo.

- Ensayos químicos. Son muy limitados. Fundamentalmente están destinados a la búsqueda de metales (plata, mercurio y cobre), sales de cromo y colorantes. Para efectuarlos se prepara una muestra representativa macerando una bobina de hilo en 20 ml de agua destilada durante 20 min. Se separan 5 ml y se realizan los ensayos corrientes para metales pesados utilizando unas gotas de solución de sulfuro de amonio al 1%. Al cabo de una hora no debe observarse tintes o color pardo o negruzco.

- Ensayo de esterilidad. Es uno de los asuntos que plantea más controversia debido a que muchos de los materiales utilizados en la fabricación de los hilos tienen un origen eminentemente séptico. Muchas causas de fracasos e infecciones postoperatorias son atribuidas a deficiencias en la esterilización, por lo cual los procesos de esterilización deben ser tales que -- aseguren la total eliminación de cualquier tipo de microorganismo y sus formas esporuladas. La verificación de estas condiciones requiere el empleo de técnicas muy especializadas, - realizadas en laboratorios adecuados para tales efectos.

3. Catéteres y drenajes.

A. Caucho y sustitutos.

El uso de estos materiales dentro de límites de seguridad -- plantea exigencias de diverso orden, y su normalización puede - enfocarse desde dos aspectos:

- Inercia química.

Los materiales deben ser de baja o nula actividad ya sean de origen biológico o no, sobre un medio líquido, sólido o gaseoso con el cual estén en condiciones de interactuar. Lo anterior tiene relación con los diversos tipos de reacciones que se producen como consecuencia de la transferencia de aditivos químicos mediante arrastre o difusión.

La inercia química se refiere igualmente al comportamiento frente a los agentes químicos empleados como esterilizantes u oxidantes en los tratamientos previos a su utilización.

- Propiedades físicas.

- a) Deben ser uniformes en sus parámetros: diámetro y espesor de la pared.
- b) Deben ser compactos, no desprender partículas ni presentar grumos. Las superficies deben ser lisas para evitar adherencias, dificultad de circulación de fluidos y retención de materiales.
- c) Deben conservar su dureza tensil normal y elasticidad adecuadas así como su estabilidad frente al calor de manera que se asegure la utilización de sistemas de esterilización por calor húmedo sin afectar sus condiciones plásticas, sin producir deformación, pérdida de elasticidad, endurecimiento o ablandamiento. Además, deben ser de baja o nula permeabilidad frente al vapor de agua y gases.

La verificación de las propiedades y condiciones exige el establecimiento de normas que incluyan los aspectos físicos, químicos y biológicos de los materiales.

- 1) Propiedades físicas: Color, uniformidad, transparencia, fuerza tensil, elasticidad y estabilidad al calor.
- 2) Ensayos químicos: Cualitativos y cuantitativos, sobre el

extracto acuoso; neutralidad, sustancias tóxicas, materiales orgánicos y metales pesados.

- 3) Ensayos biológicos: Ensayos de toxicidad y de pirógenos sobre el extracto acuoso.

B. Siliconas.

Es uno de los elastómeros de síntesis que reúne las mejores condiciones y que cumple las especificaciones más exigentes. Además de su propiedad acorrepelente, se distingue por su --- inercia química, flexibilidad, elasticidad y resistencia al calor (70).

4. Materiales para implantación.

Los biomateriales utilizados en neurología, en cirugía cardiovascular, como implantes ortopédicos subcutáneos o como piezas de prótesis comprenden una extensa gama en la cual están - incluidos los elastómeros sintéticos y las resinas sintéticas.

Aún no se encuentran oficializados en las farmacopeas pero es lógico pensar que a corto plazo han de estarlo. Los criterios válidos en la actualidad son los expresados por los propios fabricantes y los trabajos científicos disponibles los - cuales incluyen: condiciones de los materiales de implantación, diversos tipos de rechazo, deterioro y rotura.

9. COMENTARIOS Y CONCLUSIONES.

El presente estudio nos permite advertir los graves problemas de contaminación y toxicidad originados por el uso de productos farmacéuticos en cuya constitución se encuentra presente un material polimérico. Las reacciones adversas y los efectos tóxicos que producen, desde los más leves como es la irritación cutánea hasta los casos de edema pulmonar, insuficiencia cardiaca o aún la muerte, son el resultado de la presencia de cantidades variables de monómeros y aditivos en el medicamento. Estos residuos muchas veces se presentan como resultado de una incompleta polimerización del monómero o debido a condiciones desfavorables del proceso de fabricación, pero principalmente a interacciones que ocurren entre los componentes de la formulación y el contenedor constituido por un material plástico.

Existe una gran diversidad de reacciones tóxicas producidas por los materiales de implante actualmente utilizados en la práctica médica. Los problemas se originan por el contacto entre el tejido y el material plástico colocado subcutáneamente como en los casos de quemaduras de piel, en la implantación de conductos arteriales y vasculares para la circulación sanguínea, o al hacer uso de los materiales como dispositivos para administrar soluciones o sangre. Aquí los problemas de toxicidad se deben a que el material de implante con frecuencia permanece largo tiempo en contacto con el tejido humano dando lugar a la formación de trombos y sarcomas o por lo menos a la ruptura, desgaste o degradación --

del implante, lo cual hace necesario el reemplazo eventual de éste.

En lo concerniente a la industria cosmética se advierte que no son tan graves los problemas ocasionados por los polímeros empleados en la preparación de los productos; los efectos adversos observados indican con frecuencia una alergia o hipersensibilidad del usuario hacia el producto debido muchas veces a incompatibilidad entre el polímero y las sustancias añadidas como son los pigmentos, antioxidantes y conservadores, notándose estos efectos -- por un cambio en la coloración del producto, formación de precipitado o de grumos, separación de una capa acuosa y una oleosa y -- olor desagradable del preparado, ocasionando irritación de la --- piel, del área de los ojos y, en general, reacciones indeseables en el sitio de aplicación del producto.

La industria de los alimentos es un campo en el cual debe tenerse un gran control tanto de las sustancias añadidas al producto en calidad de aditivos como de aquéllas presentes debido a la liberación y migración de monómeros no polimerizados y sustancias residuales del proceso de elaboración. Los efectos originados provocan grandes problemas de toxicidad, por lo general cáncer, al estar en contacto el alimento o producto líquido con el envase o empaque plástico.

Es obvio que una gran parte de los efectos tóxicos provocados por los materiales poliméricos son el resultado del contacto inevitable del medicamento, cosmético o alimento con el envase, -

empaque o dispositivo de administración, los cuales son necesarios para el adecuado acondicionamiento y distribución de los productos.

La introducción de normas de control se hace necesaria para tratar de evitar o al menos disminuir los efectos adversos a los que dan origen los polímeros, más específicamente los monómeros y aditivos. Con este fin se ha establecido una serie de reglamentos para legalizar el uso de los materiales poliméricos que resulten tóxicos. Estos reglamentos a veces presentan inconvenientes o son difíciles de cumplir; además, muchos de ellos no se aplican.

En el campo médico prácticamente no existen normas que controlen la utilización de los materiales de implante y dispositivos de administración, siendo precisa la introducción de reglamentos pues está de por medio la vida del paciente. La existencia de métodos de ensayo, tanto biológicos y microbiológicos como físico-químicos, aplicables a los materiales plásticos hace suponer que están en vigor y que existe una completa seguridad al hacer uso de estos materiales, lo cual está lejos de ser una realidad.

Finalmente, se espera que todo lo presentado en este estudio sea suficiente para hacer ver a aquéllos involucrados en el extenso campo de aplicación de los polímeros, los efectos tóxicos que ocasiona el uso incorrecto de estos materiales, la carencia de normas de control adecuadas y aplicables a todas y cada una de las industrias en estudio así como las consecuencias presentes y futuras originadas por ellos, si no tomamos conciencia del peligro inminente al que todos estamos expuestos.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- * 1. Absher, M. y Stinebring, W.R., "Endotoxin-like properties of poly I-poly C, an interferon stimulator," Nature, 223, 715-717 (August 1969).
- * 2. Adamson, R.H., "Embryotoxic effect of poly I-poly C," Nature, 223, 718 (August 1969).
- ** 3. Adcock, L.H., Package Eng., 21(9), 45-46 (1976) (Eng).
- *** 4. Adler, R.H. y Darby, C., U.S. Armed Forces Med. J., 11, 1349 (1960).
- ** 5. Ajodhia, J.M., Pharm. J., 410 (1975).
- ** 6. Akhlyustina, L.V., Bokov, A.N. y Kosorotova, F.P., Gig. Toksikol. Polim. Stroit. Mater., 2, 317-325 (1973) (Russ).
- *** 7. Aktulga, A., Eczacilik Bülteni, 14, 35 (1972).
- *** 8. Alexander, T.G., Bureau By-Lines, 4, 81 (1963).
- *** 9. Allison, A.C., Europ. J. Cancer, 3, 481 (1968).
- *** 10. Alternschmidt, W. y Liske, T., Drug Made Ger., 15, 11 (1972).
- ** 11. Amos, H.E. y Drake, J.J.P., J. Hum. Nutr., 30(3), 165-178 (1976) (Eng).
- ** 12. Anderson, J.M. y Gibbons, D.F., Biomater., Med. Devices, Artif. Organs, 2(3), 235-248 (1974) (Eng).
- ** 13. Anderson, J.M., Polym. Sci. Technol., 14, 11-19 (1981) (Eng).
- * 14. Angulo Sánchez, J.L., Ramos del Valle, L.F. y González González, V., "Polímeros," Ciencia y Desarrollo, CONACYT, México, No. 47, año VIII, Noviembre-Diciembre 1982. pp. 69-76.
- ** 15. Anthoine, D., Martinet, Y. y Lamy, P., Med. Hyg., 38(1404), 4366, 4369-4370, 4372-4374 (1980) (Fre).
- ** 16. Antonyuk, O.K., Gig. Sanit., 9, 106-107 (1974) (Russ).

* Se consultó el artículo original.

** Se consultó el resumen (abstract) del artículo.

*** Se cita únicamente la referencia del artículo.

- * 17. Ashwood-Smith, M.J., "Polyvinylpyrrolidone solutions used in plasma expanders: potential carcinogens?," Lancet, 1, 1304 (1971).
- *** 18. Atlas, S.M. y Mark, H.F., "Plastics in surgical implants," STP 386, American Society for Testing and Materials, Philadelphia, 1965. p. 63.
- *** 19. Autian, J. y Brewer, J.E., Am. J. Hosp. Pharm., 15, 313 (1958).
- *** 20. Autian, J. y Dhorda, C.N., Am. J. Hosp. Pharm., 16, 176 (1959).
- *** 21. Autian, J., Am. J. Hosp. Pharm., 18, 329 (1961).
- *** 22. Autian, J., Am. J. Hosp. Pharm., 21, 261 (1964).
- *** 23. Autian, J. y cols., "An evaluation of two urinary bags as to their biological activity in animals," presented at the A.A.A.S. Cleveland, Ohio meeting, December 1963.
- *** 24. Autian, J., Bull. Parenteral Drug Assoc., 16, 24 (1962).
- *** 25. Autian, J., Bull. Parenteral Drug Assoc., 19(5), 142 (1965).
- *** 26. Autian, J., Disertación en la Cámara Argentina de la Industria Plástica, Diciembre 1968.
- *** 27. Autian, J. y Kapadia, A.J., Drug Standards, 28, 101 (1960).
- *** 28. Autian, J. y Shaikh, Z.I., Drug Standards, 28, 103 (1960).
- *** 29. Autian, J., "FDA symposium on safety of large volume parenteral solutions proceedings," July 1966. pp. 38-47, 51-55.
- *** 30. Autian, J., J. Mond. Pharm., 9, 316 (1966).
- *** 31. Autian, J., "Plastics in pharmaceutical practice and related fields. Part. I," J. Pharm. Sci., 52(1), 1-23 (1963).
- * 32. Autian, J., "Plastics in pharmaceutical practice and related fields. Part II," J. Pharm. Sci., 52(2), 105-122 (1963).
- * 33. Autian, J., "Toxicity, untoward reactions, and related considerations in the medical use of plastics," J. Pharm. Sci., 53(11), 1288-1293 (1964).
- *** 34. Autian, J. y cols., J. Pharm. Sci., 56, 1288-1293 (1967).

- *** 35. Autian, J., Berg, H. y Guess, W.L., "Safety testing for plastics used in medical, pharmaceutical, and cosmetic applications," Soc. Plastics Engineers, 22nd annual Conference, Montreal, Vol. 12, section XIX-3, 1966. pp. 1-5.
- *** 36. Autian, J., Brewer, J.H. y Bryant, H.H., "Toxicity, untoward reactions and other problems encountered in the use of plastics in medical practice," presented at the A.A.A.S. Denver meeting, 1961.
- ** 37. Autian, J., Toxicol.: Basic Sci. Poisons, Ed. Macmillan, New York, N.Y., 604-626 (1975) (Eng).
- *** 38. Ayre, J.E., Ind. Med. Surg., 34, 393 (1965).
- ** 39. Baan, E., Mrs., Sci. Tech. Pharm., 4(3), 179-185 (1975) (Fre).
- *** 40. Babayan, V.K., Kaufman, T.G., Lehman, H. y Traczuk, R.J., J. Soc. Cosm. Chem., 15, 473 (1964).
- * 41. Balatre, P., Jaumain-Denis, F., Guyot, J.C., y Traisnel, M., "La perméabilité des conditionnements vis-à-vis des principes volatils," Parf. Cosm. Sav. France, 1(4), 197-200 (1971).
- *** 42. Ballinger, W.F. y Cohn, H.E., Surgery, 112, 411 (1961).
- *** 43. Bansmer, G., Keith, D. y Tesluck, H., J. Am. Med. Assoc., 167, 1605 (1958).
- *** 44. Barr, M., J. Pharm. Sci., 51, 395 (1962).
- ** 45. Bazex, A. y cols., Arch. Belg. Derm. Syph., 22, 227-233 (1966) (Fre).
- * 46. Beal, H.M., Di Cenzo, R.J., Jannke, P.J., Palmer, H.A., Pinsky, J., Salame, M. y Speaker, T.J., "Une étude des produits pharmaceutiques conservés dans des récipients en matière plastique," Prod. Probl. Pharm., 24(8), 440-448 (1969).
- * 47. Beal, H.M. y cols., "Une étude des produits pharmaceutiques conservés dans des récipients en matière plastique (suite et fin)." Prod. Probl. Pharm., 24(10), 582-594 (1969).
- *** 48. Beckett, A.H. y Tucker, G.T., J. Mond. Pharm., 3, 181-202 (1967).

- *** 49. Bender, R.J., Plastics Design Process, 3, 14 (1963).
- *** 50. Benk, E., Fette u. Seifen, 54, 85 (1952).
- *** 51. Bergmann, M. y cols., New Eng. J. Med., 258, 471 (1958).
- ** 52. Bergmann, M. y cols., New Engl. J. Med., 266, 750 (1962).
- *** 53. Bering, E.A. y Handler, A.H., Cancer, 10, 414 (1957).
- *** 54. Bering, E.A. y cols., Cancer Res., 15, 300 (1955).
- *** 55. Berman, N., Flance, I.J. y Blumenthal, H.T., New Engl. J. Med., 258, 471 (1958).
- *** 56. Bersin, T., Buchar, K. y Schwartz, H., Arch. Pharm., 63, 599 (1958) a través de M. Traisnel (513).
- * 57. Billmeyer, F.W., Jr., Ciencia de los Polímeros, Ed. Reverté, España, 1978. pp. 12-13.
- ** 58. Bindal, M.C. y Shewade, C.G., East. Pharm., 23(269), 55-57 (1980) (Eng).
- *** 59. Bing, J., Acta Pathol. Microbiol. Scand., 105, 16 (1955).
- ** 60. Bischoff, F., Clin. Chem., 5(18), 869-894 (1972).
- *** 61. Bischoff, F. y Bryson, G., Progr. Exp. Tumor Res., 5, 85 (1964).
- * 62. Blackshear, P.J., "Implantable drug-delivery systems," Scientific American, 241(6), 66-73, December 1979.
- *** 63. Bloom, C., Pharm. J., 639 (1964).
- *** 64. Bloomfield, S., Barnert, A.H. y Kanter, P., Am. J. Ophthal., 55, 742 (1963).
- *** 65. Bordet, J. y Gengou, O., Ann. Inst. Pasteur, 17, 822 (1903).
- *** 66. Borecky, J. y Gasparic, J., Mikrochim. Acta, 96 (1961).
- *** 67. Borecky, J. y Gasparic, J., Rev. Fr. Corps Gras, 9, 145 (1962).
- ** 68. Botre, C., D'Antoni, L., Memoli, A. y Amendola, G., Rass. Chim., 26(1), 58-70 (1974) (Ital).
- *** 69. Boymond, P. y Amacker, P., Pharm. Acta Helv., 38, 891 (1963).
- *** 70. Braley, S., "The silicones as tools in biological engineering," Med. Electron Biol. Eng., Pergamon Press, Londres, (3), (1965).
- *** 71. Braun, E. y Kummell, H.J., Deut. Apotheker-Ztg., 103, 467 (1963).

- *** 72. Braun, J., J. Mond. Pharm., 3, 151 (1963).
- *** 73. Breitburd, P., Puisieux, F. y Le Hir, A., Ann. Pharm. Fr. (en prensa).
- *** 74. Brevet, U.S. 2 658 645 (Schildknecht. C.E., Cédé à GAF).
- *** 75. Brevet, U.S. 2 739 922 (Smelanski, M.A., Cédé à GAF).
- *** 76. Brewer, J.H. y Bryant, H.H., "The toxicity and safety testing of disposable medical and pharmaceutical materials," J. Am. Pharm. Assoc., 49(10), 652-656 (1960).
- *** 77. Brawn y Sauber, Mod. Plastics, 36, 107 (1959).
- * 78. Brewster, R.Q., Vander Werf, C.A. y Mc Ewen, W.E., "Macromoléculas," Curso Práctico de Química Orgánica, Ed. Alhambra, España, 1977, pp. 286-291.
- * 79. Brigand, G., "Structure et propriétés de quelques hydrocolloïdes naturels," Parf. Cosm. Sav. France, 2(10), 414-424 (1972).
- *** 80. Br. Med. J., 1, 307 (1973).
- *** 81. British Pharmacopoeia, 1958. pp. 947-948.
- * 82. British Pharmacopoeia 1980, "Plastic Containers," Appendix XIX, England, 1980. pp. A200-A201.
- ** 83. Brodie, B.B., J. Am. Med. Assoc., 202, 148 (1967).
- *** 84. Brown, E.G. y Hayes, T.J., Analyst, 80, 755 (1955).
- *** 85. Brown, J.B., Ohwiler, D.A. y Fryer, M.P., Ann. Surg., 152, 534 (1960).
- *** 86. Brown, E.G., Mfg. Chemist, 441 (1955).
- ** 87. Brown, C.J. y Houghton, A.A., J. Soc. Chem. Ind., 69, 254 (1941).
- ** 88. Bruck, S.D., Biomaterials, 1(2), 103-107 (1980) (Eng).
- *** 89. Bryson, G. y Bischoff, F., Symp. Polymer Chem., Am. Chem. Soc., Los Angeles, November 1965.
- *** 90. The Bulletin, Dow Corning Center for Aid to Medical Research, 5, 7 (1963).
- ** 91. Burger, L.M. y cols., Arch. Environ. Health, 5(23), 402-404 (1971).
- *** 92. Calnan, C.D., Marten, R.H. y Wilson, H.T.H., Brit. Med. J., 2, 544 (1958).
- *** 93. Calnan, J., Nature, 191, 1017 (1961).

- *** 94. Carton, C.A. y cols., J. Neurosurg., 18, 188 (1961).
- *** 95. Carvalho, S., Riv. Port. Farm., 5, 109 (1955).
- *** 96. Carvalho, S., Riv. Port. Farm., 5, 173 (1955).
- *** 97. Casadio, S., Tecnologia Farmaceutica, Instituto Editoriale Cisalpino, Milano, 1960.
- *** 98. Cate, W.R., Jr., Am. Surg., 25, 523 (1959).
- *** 99. Celades, R. y Paquot, C., Rev. Fr. Corps Gras, 9, 145 (1962).
- * 100. Chambon, P., "Les additifs aux aliments," Prod. Probl. Pharm., 26(1), 44-59 (1971).
- * 101. Champetier, G., "Les hauts polymères naturels et artificiels dans la formulation des produits cosmétiques," Parf. Cosm. Sav. France, 2(10), 411-413 (1972).
- ** 102. Chaplin, A.J. y Millard, P.R., Br. Med. J., 77 (1975).
- *** 103. Chapman, D.G., Food Additives. Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd edition, 10, 1-22 (1966).
- *** 104. Chem. Prod., 26, 22 (1963).
- ** 105. Anon., Chimia, 32(10), 407-408 (1978) (Ger).
- *** 106. Chudy, J.C. y Crosby, N.T., Food Cosmet. Toxicol., 15, 547 (1977).
- *** 107. Clarke, E.G.C. y Berle, J., "Isolation and identification of drugs," Pharmaceutical Press, London, England, 1969. pp. 43-58, 637-655.
- *** 108. Clarke, E.G.C. y Berle, J., "Isolation and identification of drugs," Pharmaceutical Press, London, England, 1969. pp. 59-83.
- *** 109. Clarke, E.G.C. y Berle, J., "Isolation and identification of drugs," Pharmaceutical Press, London, England, 1969. pp. 123-141.
- *** 110. Coates, L.V., Pashley, M.L. y Tattersal, K., J. Pharm. Pharmacol., 13, 620 (1961).
- * 111. Coativy, R., "La chimie haute pression de l'acétylène appliquée à la cosmétologie. Les hauts polymères quaternaires," Parf. Cosm. Sav. France, 3(1), 20-28 (1973).
- *** 112. Cockett, F.B. y Maurice, B.A., Brit. Med. J., 353 (1963).

- * 113. Code of Federal Regulations, Title 21, Chapter I, Food and Drugs, Part 121, Subpart F, U.S. Government Printing Office, Food and Drug Administration, Washington, D.C., April 1, 1977.
- ** 114. Colomb, D. y cols., Ann. Derm. Syph., 97, 249-258 (1970) (Fre).
- ** 115. Conning, D.M. y cols., Inhaled Part. Vap., 5(3), 499-506 (1970).
- * 116. "La Contaminación," Biblioteca Salvat [gt] de grandes temas, No. 1, Salvat Editores, España, 1975. pp. 90-96.
- *** 117. "Contrôle de la qualité des récipients en matière plastique," La Pharmacie Industrielle, Informe de la Comisión presidida por M. Moatti de la Société de Technique Pharmaceutique, No. 90, 3, 3er trimestre (1969).
- *** 118. Coover, H.W., Jr. y cols., Soc. Plastics Eng. J., 15, 413 (1959).
- *** 119. Coppini, D. y Cameroni, R., Boll. Chim. Farm., 92, 363 (1953).
- *** 120. Cotte, J. y Gillot, B., Bull. Techn. Gattefossé S.F.P.A., 80, 59 (1963).
- ** 121. Cox, C.E. y Hinman, F., Jr., J. Am. Med. Assoc., 178, 919 (1961).
- *** 122. Cranch, A.G., Ind. Med., 15, 168 (1946).
- *** 123. Creech, O., Jr. y cols., Surgery, 41, 62 (1957).
- * 124. Crompton, T.R., "Non-plastics components of plastics," Additive Migration from Plastics into Food, Chapter 2, Pergamon Press, Great Britain, 1979. pp. 11-19.
- * 125. Crompton, T.R., "Principles of extractability testing of plastics," Additive Migration from Plastics into Food, Chapter 3, Pergamon Press, Great Britain, 1979. pp. 20-46.
- * 126. Crompton, T.R., "Legislative aspects of the use of additives in foodgrade plastics," Additive Migration from Plastics into Food, Chapter 9, Pergamon Press, Great Britain, 1979. pp. 201-211.
- *** 127. Cruickshank, C.N.D., Hooper, C., Lewis, H.B.M. y Mc Dougall, J.D.B., J. Clin. Path., 13, 42 (1960).

- *** 128. Cruickshank, C.N.D., J. Clin. Path., Normes britanniques 2463, appendix B, 26 (1962).
- *** 129. Czestch-Lindenwald, H.V., Suppositorien, Edition Cantor, Aulendorf i. Württ., 1958.
- *** 130. Dale, W.A. y Niguidula, F.N., A.M.A. Arch. Surg., 78, 246 (1959).
- *** 131. Dale, W.A. y Mavor, G.E., Brit. J. Surg., 46, 305 (1959).
- *** 132. Daniels, G.A. y Proctor, D.E., Modern Packaging, 48(4), 45 (1975).
- *** 133. Danishefsky, I. y cols., Cancer Res., 19, 1234 (1959).
- * 134. Darmady, E.M., Hughes, K.E.A., Drewett, S.E., Prince, D., Tuke, W. y Verdon, P., "The cleaning of instruments and syringes," J. Clin. Path., 18(6), 6-12 (1965).
- * 135. Davies, R.E. y Harper, K. H., "Toxicité des plastiques," Parf. Cosm. Sav. France, 3(1), 29-37 (1973).
- ** 136. Debrova, N.B., Drogaitsev, A.D., Zubkov, E.V., Smurova, E.V., Novikova, S.P. y Bcrevkova, N.K., Eksp. Khir. Anesteziol., (2), 54-58 (1974) (Russ).
- ** 137. Deibig, H., Lukas, H., Reiner, R. y Walch, A., GIT (Glas-Instrum.-Tech.) Fachz. Lat., 18(4), 337-338, 341-343 (1974) (Ger).
- ** 138. Deichmann, W. y Witherup, S., J. Lab. Clin. Med., 28, 1725 (1943).
- *** 139. Denoel, A., Cours de Pharmacie Galénique. Les Presses universitaires de Liège, Liège, 1964.
- *** 140. Denoel, A. y Fagard, J., J. Pharm. Belg., 14, (11/12), 384 (1960).
- * 141. "Dental Applications," Encyclopedia of polymer Science and Technology, Interscience Publishers, U.S.A., 4, 727-737 (1967).
- *** 142. Derrick, J.R., Surgery, 54, 343 (1963).
- *** 143. Deterling, R.A., Jr., Transplant. Bull., 3, 125 (1956).
- * 144. Di Palma, J.R., "Polyethylene glycols," Drill's Pharmacology in Medicine, 4th Edition, Mc Graw-Hill Book Company, U.S.A., 1971. pp. 298-299.

- * 145. Di Palma, J.R., "Silicones," Drill's Pharmacology in Medicine, 4th Edition, Mc Graw-Hill Book Company, U.S.A., 1971. p. 1034.
- ** 146. Djuric, D., Hem. Ind., 28(12), 593-597 (1974) (Serbo-Croatian).
- * 147. Dreher, D., "El empleo de diferentes lacas de resinas acrilicas en medicamentos, con cesión regulada de sustancias activas," Laboratorio Farmacéutico Röhm Pharma, GmbH, Darmstadt, 1-7, 1/2 (1975).
- * 148. Drenick, E.J. y Lipset, M., "Difficulty with removal of plastic nasogastric tube," J. Am. Med. Assoc., 218 (10), 1573 (1971).
- *** 149. Druckrey, H. y Schmahl, D., Acta Unio Intern. Contra Cancrum, 10, 119 (1954).
- *** 150. Druckrey, H. y Schmahl, D., Z. Naturforsch., 75, 353 (1952).
- * 151. Dubois, P., "La corrosion lente des plastiques," Corrosion et Anticorrosion, 9(5), 145-159 (1961).
- * 152. Dubois, P., "Bases théoriques et pratiques de l'utilisation des plastiques et en particulier en pharmacie," Prođ. Probl. Pharm., 21(2), 53-69 (1966).
- *** 153. Edelston, B.G., Lancet, 27, 112 (1959).
- *** 154. Edwards, W.S. y Tapp, J. S., Surgery, 38, 61 (1955).
- *** 155. Edwards, W.S., Surgery, 45, 298 (1959).
- *** 156. Edwards, W.S., Surg. Forum, 8, 446 (1957).
- *** 157. Ehrhardt, D.R. y cols., Chest, 64, 251 (1973), por Pharm. J., 154 (1974).
- ** 158. Ellenbogen, R. y cols., J. Am. Med. Assoc., 234, 308 (1975).
- *** 159. Ellis, F.H., Jr., y Kirklin, J.W., Postgrad. Med., 20, 494 (1956).
- *** 160. Elworthy, P.H. y Macfarlane, C.B., J. Pharm. Pharmacol., 17, 65 (1965).
- * 161. Erill, S., Tratamiento de las Intoxicaciones, Ed. Daimon, España, 1980. pp. 5-6.
- ** 162. Estartus, G., IQ, 84, 47-49, 52-54 (1976) (Span).
- *** 163. Eubanks, R. y Autian, J., Am. J. Hosp. Pharm., 28, 172 (1971).
- *** 164. "Eye on Contact Lenses," Newsweek, 61, 70 (1964).

- *** 165. Fagard, J., J. Pharm. Belg., 15(3/4), 128 (1961).
- *** 166. Fairhall, L.T., "Industrial Toxicology," 2nd ed., The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md., 1957. pp. 291-292.
- * 167. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, "Receptivos," 4a. ed., Srfa. de Salubridad y Asistencia, México, 1974. pp. 361-372.
- *** 168. Field, A.K., Lampson, G.P., Tytell, A.A., Nemes, M.M. y Hilleman, M.R., Proc. U.S. Nat. Acad. Sci., 58, 1004 (1967).
- *** 169. Figge, K., Food Cosmet. Toxicol., 10, 815 (1972).
- * 170. Fiorito, J.E. y Helman, J., "Envases," Farmacotecnia teórica y práctica, Tomo V, Cap. 43, C.E.C.S.A., México, 1531-1596 (1981).
- *** 171. Fitch, E.A. y Denman, F.R., A.M.A. Arch. Surg., 75, 1027 (1957).
- *** 172. Fitch, E.A., Denman, F.R. y Waldron, G.W., A.M.A. Arch. Surg., 81, 824 (1960).
- * 173. Flaum, I., "Contamination of pharmaceutical products," J. Pharm. Sci., 67(1), 1-11 (January 1978).
- *** 174. Flück, H., J. Mond. Pharm., 9, 282 (1966).
- *** 175. Font, A., Bull. Soc. Dermopharmacie, 7, 3 (1960).
- *** 176. Fournier, R., Lyon Pharmaceutique, 195 (1960).
- *** 177. Fraenkel, A., Wein, Klin. Wochschr., 3, 473 (1890); a través de Stinson, N.E., Nature, 185, 678 (1960).
- ** 178. Franc, J. y Cloche, J.R., Sci. Tech. Pharm., 3(3), 145-166 (1974) (Fre).
- *** 179. Frater, R.W.M. y Ellis, F.H., Jr., "Prosthetic valves for cardiac surgery," Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1961. p. 244.
- *** 180. Fulton, C.C., "Modern microcrystal tests for drugs," Wiley-Interscience, New York, N.Y., 1969.
- *** 181. Gacon, M. y Moatti, C., Prod. Probl. Pharm., 24, 157 (1969).
- *** 182. Gall, E.A., Abstr. Wld. Med., 15, 463 (1954).
- ** 183. Ganeva, M. y Radeva, M., Khig. Zdraveopaz., 19(3), 281-285 (1976) (Bulg).
- *** 184. Garb, J., A.M.A. Arch. Dermatol., 81, 606 (1960).

- *** 185. Gardner, F.H., Howell, D. y Hirsch, E.O., J. Lab. Clin. Med., 43, 196 (1954).
- *** 186. Gauthier, H. y Mangeney, G., J. Chromatog., 14, 209 (1964).
- *** 187. German, A. y Panouse-Perrin, J., Prod. Probl. Pharm., 23, 249 (1968).
- *** 188. Gilbert, S.G., Miltz, J. y Giacini, J.R., presented at the A.C.S. symposium Miami, Fl., September 1978.
- *** 189. Gilbert, S.G.; Miltz, J. y Giacini, J.R., J. Food Process. Preserv., 4, 27 (1980).
- *** 190. Gilbert, S.G., J. Food Sci., 41, 955 (1976).
- ** 191. Gittelman, D.H., Soc. Plast. Eng., Tech. Pap., 22, 237-238 (1976) (Eng).
- *** 192. Gjerloff, U., Hergora, J.J., Jorgensen, P., Koch-Larsen, A., Mortensen, H., Pedersen, V., Digmann, P.E., Ulrich, K., Weis Fogh, O. y Wiese, C.F., Arch. Pharm. Chem., 73(4), 55 (1966).
- *** 193. Glicksman, M., Adv. in Food Res., 11, 110-200 (1962).
- *** 194. Glicksman, M., Adv. in Food Res., 12, 283-366 (1963).
- * 195. González Correa, O., "Materiales para Uso Quirúrgico," Farma coteca teórica y práctica, Tomo VII, Cap. 64, C.E.C.S.A., México, 2243-2263 (1981).
- *** 196. Gott, V.L. y cols., Surgery, 50, 382 (1961).
- ** 197. Gralnick, H.R. y cols., Toxicol. Appl. Pharmacol., 5(22), 146-149 (1972).
- *** 198. Griffin, W.C. y Lynch, M.J., Surface active agents. Handbook of food additives, T.E. Furia ed., CRC Publ., 413-446 (1968).
- *** 199. Gross, A. y Carter, C.J., "FDA symposium on safety of large volume parenteral solutions proceedings," July 1966. pp. 31-37.
- *** 200. Gstirner, F., "Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung," Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1960.
- *** 201. Gudzinowicz, B., "Gas chromatographic analysis of drugs and pesticides," Dekker, New York, N.Y., 1967.
- *** 202. Guess, W.L., Worrell, L.F. y Autian, J., Am. J. Hosp. Pharm., 19, 370 (1962).
- *** 203. Guess, W.L. y Autian, J., "Biological testing of plastics to be used in medical practice," presented at the 6th Pan American Congress of Pharmacy and Biochemistry, Mexico City, December 1963.

- * 204. Guillot, B. y Gattefosse, H.M., "Les macromolécules filmogènes et la peau," Prod. Probl. Pharm., 20(9), 444-447 (Septembre 1965).
- * 205. Haberle, J.E. y Sperandio, G.J., "Plastics in emulsified creams," J. Am. Pharm. Assoc., NS1, 306 y 308 (1961).
- *** 206. Hafner, C., Wylie, J. y Brush, B., Arch. Surg., 83, 147-160 (1961).
- *** 207. Hall-Smith, S.P., Brit. Med. J., 2, 1233 (1962).
- *** 208. Hamit, H.F., A.M.A. Arch. Surg., 75, 224 (1957).
- *** 209. Hanselman, R. y Meyer, R., Surg. Gynecol. Obstet., 114, 207-222 (1962).
- * 210. Harkin, D.E. y Beall, A.C., Jr., "Excerpts and summary of a national conference on medical devices," J. Am. Med. Assoc., 210(9), 1745-1751 (December 1969).
- *** 211. Harris, D.K., Brit. J. Dermatol., 72, 105 (1960).
- *** 212. Harris, D.K., Brit. J. Ind. Med., 10, 255 (1953).
- *** 213. Harris, D.K., Brit. J. Ind. Med., 16, 221 (1959).
- *** 214. Harris D.K. y Adams, W.G.F., Brit. Med. J., 3, 712-714 (1967).
- *** 215. Harris, H.I., J. Intern. Coll. Surgeons, 35, 630 (1961).
- *** 216. Harrison, J.H., Am. J. Surg. 95, 3 (1958).
- *** 217. Harrison, J.H., Swanson, D.S. y Lincoln, A.F., A.M.A. Arch. Surg., 74, 139 (1957).
- *** 218. Harrison, J.H., Surg. Gynecol. Obstet., 108, 433 (1959).
- *** 219. Hazebroucq, G., E. Sci. Techn. Pharm., 2, 533 (1973).
- *** 220. Hellberg, H., "Contamination in the manufacture of pharmaceutical products," Secretariat of the European Free Trade Association, Geneva, Switzerland, 1973. pp. 7-15.
- *** 221. Hellfritz, H., Kunststoffe, 50, 502 (1960).
- *** 222. Henk, E., Chem. Stz., 78, 41 (1954).
- *** 223. Herlinhy, W.J., Anaesth. Intensive Care, 1, 240 (1973).
- ** 224. Heyndrickx, A., Prog. Chem. Toxicol., 5, 273-291 (1974) (Eng).
- * 225. Hidalgo y Mondragón, Ma. del C., Aspectos Biotécnicos de Interés Farmacológico, C.E.C.S.A., México, 1977. pp. 39-40.
- *** 226. Higuchi, T. y Lach, J.L., J. Am. Pharm. Assoc., 43, 465 (1954).

- *** 227. Higuchi, T. y Guttman, D.E., J. Am. Pharm. Assoc., 45, 659 (1956).
- *** 228. Hill, D.A. y Baron, S., Bact. Proc., 69 th Annual Meeting, 149 (1969).
- *** 229. Hilleman, M.R., J. Cell Physiol., 71, 43 (1968).
- ** 230. Hincal, F., Turk Hij. Deneysel Biyol. Derg., 36(1), 108-121 (1976) (Turkish).
- *** 231. Hine, C.H. y cols., A.M.A. Arch. Ind. Health, 17, 129, (1958).
- *** 232. Hirose, T., Goldstein, R. y Bailey, C.P., J. Thoracic Cardiovasc. Surg., 45, 245 (1963).
- *** 233. Hirsch, E.F. y Russell, H.B., Arch. Pathol., 39, 281 (1945).
- ** 234. Hodge, H.C., J. Pharmacol., 80, 250 (1944).
- *** 235. Hoggen, G., Bertschmann, M., Berchtold, H. y Muhlemann, H., Vox Sanguinis, 9, 546 (1964).
- *** 236. Homan, E.R., Zendzian, R.P. y Adamson, R.H., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 10, 40 (1969).
- ** 237. Homrowski, S., Pol. J. Pharmacol. Pharm., 32(1), 65-75 (1980) (Eng).
- *** 238. Hopkins, H.T., Bureau By-Lines, 4, 7 (1963).
- * 239. Hopkins, G.H., "Elastomeric closures for pharmaceutical packaging," J. Pharm. Sci., 54, 138-143 (1965).
- ** 240. Horibe, T. y Kuwamura, T., Kobunshi, 22(11), 596-600 (1973) (Japan).
- *** 241. Horning, E.S. y Alexander, P., Empire Cancer Campaign, 35 th Annual Report, Part IX, 1957. pp. 64-65.
- *** 242. Horsch, W., Pharmazeutische Zentralhalle, 99, 100 (1960).
- *** 243. Hubschman, J.H. y Hengel, R.A., Nature, 205(4975), 1029 (1965).
- *** 244. Hueper, W.C., Am. J. Clin. Pathol., 34, 328 (1960).
- *** 245. Hueper, W.C., A.M.A. Arch. Pathol., 67, 589 (1959).
- ** 246. Hueper, W.C., Arch. Pathol., 41, 130 (1946).
- *** 247. Hueper, W.C., Pathol. Microbiol., 24, 77 (1961).
- *** 248. Hueper, W.C., Proc. Am. Ass. Cancer Res., 2, 120 (1956).
- *** 249. Huerre, M., Bull. Soc. Dermopharmacie, 14, 7 (1962).
- *** 250. Huggins, M.L., J. Polymer Sci., 8, 257 (1952).
- *** 251. Huyck, C.E., J. Am. Pharm. Assoc., 7, 86 (1946).
- *** 252. Idson, B. y Braswell, E., "Gelatin," Advances in Food Res. 7, 235-338 (1957).

- ** 253. Ignat'ev, A.D., Korneeva, N.A, y Smirnova, R.K., Gig. Sanit., (11), 87-88 (1979) (Russ).
- ** 254. Imai, Y., Kojima, K. y Masuhara, E., Artif Organs, (3), 249-252 (1979) (Eng).
- ** 255. Inden, T. y Tachibana, S., Mie Daigaku Nogakubu Gakujutsu Hokoku, 50, 1-10 (1975) (Japan).
- *** 256. Irvine, W.T., Kenyon, J.R. y Stiles, P.J., Brit. Med. J., 360 (1963).
- ** 257. Izrailet, L.I., Tillaka, G. Ya. y Eglite, M., Gig. Prof. Zabol., 1, 107-110 (1974) (Russ).
- *** 258. Jaminet, F., Conf. Inst. Gilkinet, 62 (1953).
- *** 259. Jaminet, F., Il Farmaco, 15, 639 (1960).
- *** 260. Jaminet, F., J. Pharm. Belg., 9, 318 (1954).
- * 261. Jaminet, F., "Considérations sur la réactivité des matériaux de conditionnement avec les formes pharmaceutiques et sur leur pouvoir de protection," Prod. Probl. Pharm., 23(7), 375-391 (Juillet-Août 1968).
- *** 262. Jaques, L.B. y cols., Can. Med. Assoc. J., 55, 26 (1946).
- ** 263. John, H.H., Med. Offr., 109, 399 (1963), por Bull. Hyg., Lond., 38, 1288 (1963).
- *** 264. Jonas, A.M., "FDA symposium on safety of large volume parenteral solutions proceedings," July 1966. pp. 23-27.
- *** 265. Jordan, G.L., Jr. y cols., Surgery, 53, 19 (1963).
- ** 266. Jordon, W.P., Jr. y cols., Arch. Dermatol., 5(105), 880-885 (1972).
- * 267. J. Am. Med. Assoc., "Poly I:C used to stimulate interferon in man," Medical News, 210(13), 2339-2340 (December 1969).
- * 268. J. Am. Med. Assoc., "Silicone rubber molds prove useful in cranioplasty," Medical News, 218(10), 1501 y 1504 (December 1971).
- ** 269. Junk, G.A., Svec, H.J., Vick, R.D. y Avery, M.J., Environ. Sci. Technol., 8(13), 1100-1106 (1974) (Eng).
- ** 270. Kalinin, B. Yu., Khim. Prom-st., Ser.: Toksikol. Sanit. Khim. Plastmass, 2, 7-9 (1979) (Russ).
- *** 271. Kapsunalis, P., J. Dental Res., 39, 46 (1960).
- *** 272. Kashtock, M., Food Sci. Dept., Rutgers Univ., New Brunswick, N.J. (1977).
- *** 273. Katz, H., Borden, H. y Hirscher, D., J. Am. Med. Assoc., 229, 1169 (1974).

- *** 274. Kawade, Y. y Ujihara, M., Nature, 221, 569 (1969).
- *** 275. Kedvessy, G. y Regdon, G., Pharm. Industr. Dtsch., 25, 445 (1963).
- *** 276. Keith, H.B. y cols., J. Thoracic Cardiovasc. Surg., 41, 404 (1961).
- * 277. Kim, H.K. y Autian, J., "Binding of drugs by plastics II. Interaction of weak organic acids with plastic syringes," J. Am. Pharm. Assoc., 49(4), 227-230 (1960).
- *** 278. Kimura, W. y Harada, T., Fette Seifen Anstrichm., 61, 930 (1959).
- ** 279. King, W.R. y cols., Toxicol. Appl. Pharmacol., 5(20), 327-333 (1971).
- ** 280. Kinzi, L., Neugebauer, R., Wolter, D. y Burri, C., Adv. Biomater., 381-385 (1980) (Eng).
- *** 281. Kiskadden, W.S., Plastic Reconstruc. Surg., 15, 79 (1955).
- *** 282. Klein, E. y cols., Bibliotheca Haematol., 7, 362 (1958).
- *** 283. Klose, R.E. y Glicksman, M., Gums. Handbook of food additives, T.E. Furia ed., CRC Publ., 1968. pp. 313-377.
- *** 284. Knox, G. y Begg, C.F., Surgery, 42, 922 (1957).
- *** 285. Knudston, K.P., Am. J. Clin. Pathol., 23, 813 (1953).
- *** 286. Kolff, W.J. y cols., "Prosthetic valves for cardiac surgery," Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1961. p. 199.
- * 287. Kontominas, M., Miltz, J. y Gilbert, G., "Sorption/desorption of VCM in PVC selected food simulants systems," J. Food Sci., 47(4), 1208-1210 (1982).
- ** 288. Korneeva, N.A., Plast. Massy, (3), 55-56 (1979) (Russ).
- *** 289. Krollier, E., Fette Seifen Anstrichm., 6, 456-460 (1964).
- *** 290. Kroman, H.S. y Bender, S.R., "Theory and application of gas chromatography in industry and medicine," Grune and Stratton, New York, N.Y., 1968.
- *** 291. Kulkarni, R.K., Polymer Eng. Sci., 5, 227 (1965).
- ** 292. Kum, N. y cols., Obstet. Gynecol., 54(3), 373-378 (1979).
- *** 293. Kydd, W.C., J. Dental Res., 39, 46 (1960).
- *** 294. Kydd, W.L. y Sreebny, L.M., J. Natl. Cancer Inst., 25, 749 (1960).
- *** 295. Lachman, L. y Lantz, R.J., Jr., J. Mond. Pharm., 14, 90 (1971).
- *** 296. Lachman, L., Sheth, P.B. y Urbanya, T., J. Pharm. Sci., 53, 211 (1964).
- *** 297. Lachman, L., Pauli, W.A., Sheth, P.B. y Baglioni, M., J. Pharm. Sci., 55, 362 (1966).

- * 298. Lackey, Ch. y Potts, J., "A complication of the antireflux prosthesis," J. Am. Med. Assoc., 248(3), 350 (July 1982).
- * 299. Lambert, G.F., Miller, J.P. y Frost, D.V., "The evaluation of various emulsifiers including polyoxyethylene sorbitan monostearate (Tween 60) for parenteral fat emulsions," J. Am. Pharm. Assoc., 45, 685-690 (1956).
- *** 300. Lamendin, A., Chimie et Industrie, 87, 240 y 398 (1962).
- *** 301. Larebeyrette, J. de, Prod. Probl. Pharm., 24, 166 (1969).
- *** 302. Laskin, D.M., Robinson, I.B. y Weimann, J.P., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 87, 329 (1954).
- * 303. Laughlin, A.I.G. y cols., Food Cosmet. Toxicol., 1, 171 (1963).
- *** 304. La Veen, H.H. y Barberio, J.R., Ann. Surg., 129, 74 (1949).
- * 305. Lawrence, W.H., Mitchell, J.L., Guess, W.L. y Autian, J., "Toxicity of plastics used in medical practice I. Investigation of tissue response in animals by certain unit packaged polyvinyl chloride administration devices," J. Pharm. Sci., 52(10), 958-963 (1963).
- * 306. Lefaux, R., Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 114(3), 125-131 (1975) (Fre).
- * 307. Lefaux, R., "Compatibilités et incompatibilités des matières plastiques avec les produits pharmaceutiques," Prod. Probl. Pharm., 21(5), 201-211 (Mai 1966).
- * 308. Le Hir, A., "Les polyoxyéthylèneglycols, excipients pharmaceutiques," Prod. Probl. Pharm., 21(6), 262-273 (Juin 1966).
- * 309. Lehmann, K., "Fabricación de comprimidos recubiertos de resina acrílica con liberación programada de la sustancia activa según varios procedimientos de pulverización," Informationsdienst, 18(1), 1-15 (1973).
- * 310. Lehmann, K. y Dreher, D., "Empleo de las dispersiones acuosas de materias plásticas para el recubrimiento de formas medicamentosas," Pharm. Ind., 34, 894-899 (1972).
- * 311. Lehmann, K., "Liberación programada de sustancia activa en formas medicamentosas orales," Pharma Internacional, 3, 1-16 (1971).
- * 312. Lehmann, P., "Food additives: a double-edged sword," Sciqwest, 53(4), 12-17 (April 1980).

- ** 313. Leimgruber, R.A., Kunststoffe, 69(9), 553-556 (1979) (Ger).
- ** 314. Leininger, R.I., Polym. Sci. Technol., 14, 99-109 (1981) (Eng).
- *** 315. Leininger, R.I., Mirkovitch, V., Peters, A. y Hawks, W.A., Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs, 10, 320 (1964).
- *** 316. Le Moan, G. y Chaigneau, M., Ann. Pharm. Franc., 34, 261 (1976).
- ** 317. Leont'eva, N.G., Okeanova, G.F., Fidarov, F.M. y Chedzhemova, M. Kh., Nauchn. Tr., Sev.-Oset. Med. Inst., 36(4), 69-74 (1972) (Russ), from Ref. Zh., Khim., Abstr. No. 51590 (1974).
- *** 318. Lesser, M.A., Drug Cosmet. Ind., 60, 774 (1947).
- *** 319. Lesser, M.A., Drug Cosmet. Ind., 56, 442 (1954).
- *** 320. Lesshaft, C.T. y George de Kay, J.K., Drug Standards, 25, 45 (1957).
- *** 321. Leuchs, O., Kunststoffe, 50, 10 (1960).
- *** 322. Leuchs, O., Kunststoffe, 51, 367 (1961).
- ** 323. Leung, T.K. y cols., Ann. Derm. Syph., 4(97), 567-572 (1970) (Fre).
- *** 324. Levy, H., Antibiotic News, 6, 1 (1969).
- *** 325. Levy, G., J. Mond. Pharm., 237-252 (1967).
- *** 326. Levy, H.B., Law, L.W. y Rabson, A.S., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 10, 49 (1969).
- *** 327. Levy, H.B., Law, L. W. y Rabson, A.S., Proc. U.S. Nat. Acad. Sci., 62, 357 (1969).
- *** 328. Lewers, D.T., Just-Viera, J.O. y Yeager, G.H., Maryland State Med. J., 12, 141 (1963).
- *** 329. Lieber, E.E., Brit. Plastics, 28, 428 (1955).
- *** 330. Lindberg, D.A.B. y cols., Am. J. Pathol., 39, 129 (1961).
- * 331. Lindsay, H.L., Trown, P. W., Brandt, J. y Forbes, M., "Pyrogenicity of poly-I poly C in rabbits," Nature, 223, 717-718 (August 1969).
- *** 332. Little, K., Brit. Plastics, 39, 157 (1966).
- *** 333. Little, K., Jaarboek Kankeronderzoek en Kankerbestrijding, 14, 75 (1964).
- *** 334. Little, K. y Parkhouse, J., Lancet, 857 (1962).
- *** 335. Lockhart, J.D., "FDA symposium on safety of large volume parenteral solutions proceedings," July 1966. pp. 28-30.
- *** 336. Ludwig, K.G., Fette Seifen Anstrich, 67, 1018-1025 (1965).

- *** 337. Lusky, L.M. y Nelson A.A., Fedn. Proc., 16, Part. 1, 318 (1957).
- *** 338. Mac Donald y cols., Arch. Ind. Hyg. Occupational Med., 7, 217 (1953).
- ** 339. Machle, W., Heyroth, F.F. y Witherup, S., J. Biol. Chem., 153, 551 (1944).
- *** 340. Mackennis, H., Jr., Turner, R.A., Turnbull, L.B. y Bowman, E.R., Toxic. Appl. Pharmacol., 4, 1962 (1962).
- *** 341. Maccoomb, R.K., Hollenberg, C. y Zingg, W., Surg. Forum, 11, 454 (1960).
- *** 342. Malm, C.J., Emerson, J. y Hiatt, G.D., J. Am. Pharm. Assoc., 40, 520 (1951).
- *** 343. Manderino, M.P. y Salvatore, J.E., Am.J. Surg., 97, 442 (1959).
- *** 344. Manderino, M.P. y Salvatore, J.E., Med. Sci., 4, 215 (1958).
- * 345. Marcus, E., Kim, H.K. y Autian, J., "Binding of drugs by plastics I. Interaction of bacteriostatic agents with plastic syringes," J. Am. Pharm. Assoc., 48(8), 457-462 (1959).
- *** 346. Marilier, M., Bull. Soc. Dermopharmacie, 21, 17 (1964).
- * 347. Markowitz, S.S., McDonald, Ch. J., Fethiere, W. y Kerzner, M.S., "Occupational acroosteolysis," Arch. Derm., 106, 219-223 (August 1972).
- * 348. Martin, F., "Quelques aspects des problèmes analytiques relatifs à la qualité des matières plastiques," Prod. Probl. Pharm., 21(11), 546-554 (Novembre 1966).
- * 349. Martínez de las Marías, P., Química y Física de los Altos Polímeros y Materias Plásticas, Ed. Alhambra, 1a. ed., España, 1972. pp. 11-13.
- ** 350. Mazur, H., Zywnienie Czlowieka, 6(3), 169-174 (1979) (Pol.).
- * 351. McClelland, C.P. y Bateman, R.L., "Carbowax," J. Am. Pharm. Assoc., 10, 30-33 (1949).
- *** 352. Mc Cutcheon's, Détergents et émulsifiants, 1971.
- *** 353. Mc Fadden, W.H., III, "Techniques of combined gas chromatography/mass spectrometry: Applications in organic analysis," Wiley-Interscience, New York, N.Y., 1973.
- * 354. "Medical Applications," Encyclopedia of polymer science and Technology, Interscience Publishers, U.S.A., 8, 516-531 (1967).
- *** 355. Merigan, T.C. y Regelson, W., New Engl.J.Med., 277, 1283 (1967).

- *** 356. Meyers, D.B., Autian, J. y Guess, W.L., "Toxicity of a series of citric acid esters used as plasticizers," presented at the A. Ph. A., Miami Beach meeting, May 1963.
- * 357. Meyerson, L.B. y Meier, G.C., "Cutaneous lesions in acroosteolysis," Arch. Derm., 106, 219-223 (August 1972).
- *** 358. Meyler, F.L., Willebrands, A.F. y Durrer, D., Circulation Res., 8, 44 (1960).
- *** 359. Millard, B.J., Adv. Drug Res., 6, 157 (1971).
- *** 360. Mirkovitch, V., Akutsu, T. y Kolff, W.J., Trans. Am. Soc. Artif. Internal Organs, 8, 79 (1962).
- ** 361. Mirzoyan, I.M. y Tsai, L.M., Vop. Gig. Tr. Profzabol., Mater. Nauch. Konf., 250-252 (1971; Pub. 1972) (Russ).
- *** 362. Mitchell, D.F., Shankwalker, G.B. y Shazer, S., J. Dental Res., 39, 1023 (1960).
- ** 363. Moisey, C.U., Manohitharajah, S.M., Tovey, L.A.D. y Deverall, P.B., "Hemolytic anemia in a child in association with congenital mitral valve disease," J. Thoracic Cardiovasc. Surg., 63(5), 765-768 (May 1972).
- *** 364. Morano, J.R., Giacini, J.R. y Gilbert, S.G., J. Food Sci., 42, 230 (1977).
- *** 365. Morgan, D.J., Analyst, 87, 233 (1962).
- * 366. Morgareidge, K., "Food and Drug Applications," Encyclopedia of polymer Science and Technology, Interscience Publishers, U.S.A., 7, 219-225 (1967).
- *** 367. Morris, G.E., Arch. Ind. Hyg. Occupational Med., 5, 37 (1952).
- *** 368. Morris, H.J., Nelson, A.A. y Calvery, H.O., J. Pharmacol., 74, 266 (1942).
- ** 369. Morsier, A. de, Nahrung, 16, 133 (1972) (Ger).
- *** 370. Muller, W.H., Jr., Littlefield, J.B. y Dammann, J.R., Jr., "Prosthetic valves for cardiac surgery," Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1961. P. 493.
- *** 371. Munier, R. y Macheboeuf, M., Bull. Soc. Chim. Biol., 33, 848 (1951).
- *** 372. Munzel, K., Büchi, J. y Schultz, O.E., Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, M.B.H., Stuttgart, 1959.
- ** 373. Murray, J.E., y Goldwyn, R.M., (letter), New Engl. J. Med., 275, 336 (1966).

- *** 374. Narat, J.K., Cangelosi, J.P. y Belmonte, J.V., Surgery, 41, 324 (1957).
- *** 375. Nathan, J.S. y cols., Ann. Surg., 152, 648 (1960).
- ** 376. Neely, J. y Davies, J.D., Br. Med. J., 625 (1971).
- ** 377. Neergaard, J. y cols., Scand. J. Urol. Nephrol., 5(5), 141-145 (1971).
- *** 378. Neu, R., Fette Seifen Anstrichm., 59, 823 (1957).
- *** 379. Neu, R., Fette Seifen Anstrichm., 124, 24 (1957).
- *** 380. Neuwald, F. y Adams, K., Deut. Apoth. Zeit., 94, 1258 (1954).
- ** 381. Neuwald, F., Pharm. Ind., 36(11 A), 881-884 (1974) (Ger).
- *** 382. Neville, J. y Swafford, W.B., Am. J. Pharm., 132, 301 (1960).
- *** 383. Newton, W.T., Stokes, J.M. y Butcher, H.R., Jr., Surgery, 46, 579 (1959).
- *** 384. Nicolaides, M.J. y Autian, J., Hospitals, 35, 63 (1961).
- *** 385. Norda Schimmel Brief, 3, 407 (1969) y 2, 428 (1971).
- ** 386. Nosanchuk, J.S., Arch. Surg., Chicago, 97, 583 (1968), por J. Am. Med. Assoc., 206, 405 (1968).
- *** 387. Nothdurft, H., Naturwissenschaften, 42, 75 (1955).
- *** 388. Nothdurft, H., Strahlentherapie Suppl., 34, 14 (1956).
- ** 389. Nowak, G.A., Parfuem. Kosmet., 57(4), 92-96 (1976) (Ger).
- ** 390. Nowicki, P. y Klos, M., Pol. J. Pharmacol. Pharm., 32(1), 77-84 (1980) (Eng).
- * 391. "Nuevos Productos Químicos," Biblioteca Salvat gt de gran des temas, No. 77, Salvat Editores, S.A., España, 1973. pp. 81-88.
- *** 392. "Official methods of analysis of the association of analytical chemists," 12th ed., Association of Official Analytical Chemists, Washington, D.C., 1975. pp. 670-680.
- *** 393. Oliver, J. y Preston, C., Nature, 164, 242 (1949).
- ** 394. Omori, Y., Environ. Health Perspect., 17, 203-209 (1976) (Eng).
- *** 395. Oppenheimer, B.S., Oppenheimer, E.T., Steub, A.R., Danishefsky, I. y Willhite, M., Acta Unio Intern. Contra Cancrum, 15, 659 (1959).
- *** 396. Oppenheimer, B.S. y cols., Cancer, 11, 204 (1958).
- *** 397. Oppenheimer, B.S. y cols., Cancer Res., 15, 333 (1955).

- *** 398. Oppenheimer, B.S. y cols., Cancer Res., 16, 439 (1956).
- *** 399. Oppenheimer, E.T., Fishman, M.M., Stout, A.P., Willhite, W. y Danishefsky, I., Cancer Res., 20, 654 (1960).
- *** 400. Oppenheimer, E.T. y cols., Cancer Res., 21, 132 (1961).
- *** 401. Oppenheimer, B.S. y cols., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 67, 33 (1948).
- *** 402. Oppenheimer, B.S. y cols., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 79, 366 (1952).
- *** 403. Oppenheimer, B.S. y cols., Science, 118, 305 (1953).
- *** 404. Oppenheimer, B.S. y cols., Surg. Forum, 4, 672 (1953).
- *** 405. Orr, A., Miltz, J. y Gilbert, S.G., Europ. Polymer J., 17, 1149 (1981).
- *** 406. Orr, A., Miltz, J. y Gilbert, S.G., J. Food Process Preserv., 5(3), 179 (1981).
- *** 407. Oslet, J., J. Pharm. Belg., 18, 121 (1963).
- *** 408. Ostendorf, J.P., Rev. Fr. Corps Gras, 6, 403-410 (1969).
- *** 409. Oster, G. e Immergut, E.N., S.A.C.S., 76, 1393 (1954).
- ** 410. Osuntokun, B.O. y cols., Br. Med. J., 547 (1969).
- ** 411. Otenasek, F.J. y Otenasek, R.J., J. Neurosurg., 29, 209 (1968), por J. Am. Med. Assoc., 205, A205 (1968).
- * 412. "Packaging Materials," Encyclopedia of polymer Science and Technology, Interscience Publishers, U.S.A., 9, 709-713 (1967).
- ** 413. Pageaut, G. y cols., Path. Europ., 5, 232-242 (1970) (Fr.).
- *** 414. Park, J.H. y Baron, S., Science, 162, 811 (1968).
- ** 415. Parke, D.V., Proc. Nutr. Soc. Aust., 4, 61-71 (1979) (Engl.).
- ** 416. Parke, D.V., World Congr. Anim. Feed., (Pap.), 7(3), 523-525 (1978) (Eng).
- ** 417. Parmley, J.B. y cols., J. Am. Med. Assoc., 4(217), 1842-1844 (1971).
- *** 418. Patty, F.A., Editor, "Industrial Hygiene and Toxicology," Vol. II, Industrial Publishers, Inc., New York, N.Y., 1949. p. 1105.
- *** 419. Payne, W.S. y Kirklin, J. W., Ann. Surg., 154, 53 (1961).
- * 420. Pecsok, R.L. y Shields, L.D., Métodos Modernos de Análisis Químicos, Cap. 12, Ed. Limusa, México, 233-261 (1977).
- * 421. Pecsok, R.L. y Shields, L.D., Métodos Modernos de Análisis Químicos, Cap. 13, Ed. Limusa, México, 263-294 (1977).

- *** 422. Pellerin, F. y Macheron, D., Ann. Pharm. Franc., 27, 65 y 469 (1969).
- ** 423. Pellerin, F., Kiger, J.L. y Caporal-Gautier, J., Mrs., Ann. Pharm. Fr., 32(7-8), 427-431 (1974) (Fre).
- *** 424. Pellerin, F., R. Sci. Techn. Pharm., 2, 531 (1973).
- ** 425. Peloso, O.A., J. Am. Med. Assoc., 248(3), 351-353 (1982).
- *** 426. Perry, S.Z. y Hibbert, H., Can. J. Chem., B14, 77 (1936).
- *** 427. Phillips, C.E., Jr., De Weese, J.A. y Campeti, F.L., A.M.A. Arch. Surg., 82, 38 (1961).
- *** 428. Pollikoff, R., Cannavale, P., Dixon, P. y Dipuppo, A., Bact. Proc., Sixty-ninth Annual meeting, 150 (1969).
- *** 429. "Principles for testing of drugs for teratogenicity," Tech. Rep. Ser. Wld. Hlth. Org., rapport du WHO Scientific Group, 364 (1967).
- * 430. Proserpio, G., "Les polymères acryliques dans la cosmétique décorative," Parf. Cosm. Sav. France, 3(3), 149-160 (Mars 1973).
- ** 431. Purrier, B.G. y cols., Br. J. Obstet. Gynaecol., 86(5), 374-378 (1979).
- *** 432. Redler, I., Brown, G.G., Jr. y Trekell, W.V., South. Med. J., 53, 392 (1960).
- *** 433. Reith, J.F., J.A.O.A.C., 48(1), 44-53 (1965).
- *** 434. Revol, L. y Sempe, Ph., Pharm. Acta Helv., 37, 520 (1962).
- *** 435. Richards, J.M. y Whittet, T.D., Chemist Druggist, 169, 13 (1958).
- *** 436. Richart, R.M. y Barron, B.A., J. Am. Med. Assoc., 199, 120 (1967).
- ** 437. Rigdon, R.H., South. Med. J., 67(12), 1459-1465 (1974) (Eng).
- *** 438. Rob, C.G., Eastcott, H.H.G. y Owen, K., Brit. J. Surg., 45, 449 (1956).
- *** 439. Rob, D., Transplant. Bull., 4, 51 (1957).
- *** 440. Robinson, I.B., Caskin, D.M. y Weinman, J.P., "Experimental production of sarcomas by methyl methacrylate implants," Paper 138, Intern. Conf. of Dentistry, 1964.
- *** 441. Rodell, M.R., Guess, W.L. y Autian, J., J. Pharm. Sci., 53, 873 (1964).

- *** 442. Rodell, M.R., Guess, W.L. y Autian, J., J. Pharm. Sci., 55, 1429 (1966).
- *** 443. Roeck-Holtzhauer, Y. de, Prod. Probl. Pharm., 19, 58 (1964).
- *** 444. Roffe, P.C., Food Cosmet. Toxicol., 9, 683 (1971).
- *** 445. Rogers, J.C., A.M.A. Arch. Ind. Health, 12, 470 (1955).
- ** 446. Roggendorf, E., Polim. Med., 6(1), 13-26 (1976) (Ger).
- *** 447. Rotteglia, E., Le compresse farmaceutiche. Società editoriale farmaceutica, Milan, 1962.
- ** 448. Rowe, V.K., Spencer, H.C., Adams, E.M. e Irish, D.D., Food Res., 9, 175 (1944).
- *** 449. Royce, A. y Moore, W.K.S., Brit. J. Ind. Med., 12, 169 (1955).
- *** 450. Royce, A. y Sykes, G., J. Pharm. Pharmacol., 9, 814 (1957).
- ** 451. Rubin, L.R. y cols., Surg. Gynecol. Obstet., 4(132), 603-608 (1971).
- *** 452. Russell, J. y Stock, B.H., Australasian J. Pharm., (Sci. Suppl.), 47, 537, No. 556; Suppl. No. 40 (1966).
- *** 453. Russell, F.E., Simmers, M.H., Hirst, A.E. y Pudenz, R.H., J. Natl. Cancer Inst., 23, 305 (1959).
- *** 454. Salvatore, J.E. y Manderino, M.P., Ann. Surg., 149, 107 (1958).
- *** 455. Sasaki, W., J. Pharm. Sci., 52, 264 (1963).
- *** 456. Scales, J.T., Proc. Roy. Soc. Med., 46, 647 (1953).
- ** 457. Scalfarotto, R.E., Plast. Appliances, Natl. Tech. Conf., 133-141 (1975) (Eng).
- *** 458. Schaller, P. y Steiger, K., Schweiz. Apoth. Zeit., 97, 255 (1959).
- *** 459. Scholtz, J.R., A.M.A. Arch. Dermatol., 84, 1029 (1961).
- *** 460. Schönfeldt, N., J. Am. Oil Chem. Soc., 32, 77 (1955).
- *** 461. Schwartz, L., J. Invest. Dermatol., 6, 239 (1945).
- * 462. Schweisheimer, W., "Les silicones dans les produits cosmétiques," Parf. Cosm. Sav. France, 1(5), 266-268 (Mai 1971).
- *** 463. Seher, A., Fette Seifen Anstrichm., 63, 617 (1961).
- *** 464. Senf, H.J., Wellman, H. y Kottke, K., Pharmazie, 28, 440 (1973).
- *** 465. Shaffer, C.B. y Critchfield, F.H., Anal. Chem., 19, 32 (1947).
- * 466. Shaffer, C.B. y Critchfield, F.H., "The absorption and excretion of the solid polyethylene glycols ('Carbowax' compounds)," J. Am. Pharm. Assoc., 36, 152-157 (1947).

- * 467. Shaffer, C.B., Critchfield, F.H. y Nair III, J.H., "The absorption and excretion of a liquid polyethylene glycol," 39, 340-343 (1950).
- * 468. Shapras, P. y Claver, G.C., "Determination of residual monomers and other volatile components in styrene based polymers by gas chromatography," Anal. Chem., 36(12), 2282-2283 (November 1964).
- ** 469. Sharma, O.P. y Williams, M.H., Arch. Environ. Hlth., 13, 616 (1966), por Bull. Hyg., Lond., 42, 380 (1967).
- ** 470. Sheftel, V.O., Khim. Tekhnol. Vody, 2(2), 146-150 (1980) (Russ).
- *** 471. Shelanski, M.A., Shelanski, M.V. y Cantor, A., Am. Perfumer et Ess. Oils Rev., 267 (1954).
- *** 472. Shelanski, M.A. y cols., J. Soc. Cosm. Chem., 5, 129 (1954).
- *** 473. Shelanski, M.V., Soap Chem. Spec., 34, 64 (1958).
- * 474. "Shellac," Encyclopedia of polymer Science and Technology, Interscience Publishers, U.S.A., 12, 419-434 (1967).
- *** 475. Shel mire, J.B., Dermatology, 82, 78 (1960).
- *** 476. Sherwood, R.R. y Mattocks, A.M., J. Am. Pharm. Assoc., 40, 90 (1951).
- *** 477. Shubik, P., (letter), Soap Perfum. Cosm., 31, 1166 (1958).
- *** 478. Shumway, N.E., Gliedman, M.L. y Lewis, F.J., Surg. Gynecol. Obstet., 100, 703 (1955).
- *** 479. Siegert, R., Shu, H.L. y Kohlhage, H., Life Sci., 6, 615 (1967).
- * 480. "Silicones," Encyclopedia of polymer Science and Technology, Interscience Publishers, U.S.A., 12, 562 (1967).
- ** 481. Silverman, H.I., Am. J. Optom., 49, 335 (1972).
- * 482. Singer, W.H., "From the body shop: Giving the mechanics their 'pink slips'," Sciquest, 53(7), 5-9 (September 1980).
- *** 483. Singleton, W.S., White, J.L., Ditrapani, L.L. y Brown, M.L., J. Am. Oil Chem. Soc., 39, 260 (1962).
- * 484. Smyth, H.F., Carpenter, Ch.F. y Shaffer, C.B., "The subacute toxicity and irritation of polyethylene glycols of approximate molecular weights of 200, 300, and 400," J. Am. Pharm. Assoc., 34, 172-174 (1945).

- * 485. Smyth, H.F., Carpenter, Ch.P. y Weil, C.S., "The chronic toxicity of hydroxyethyl cellulose for rats," J. Am. Pharm. Assoc., 36, 335-336 (1947).
- *** 486. Smyth, H.F., Jr., Seaton, J. y Fischer, L., J. Ind. Hyg. Toxicol., 23, 259 (1941).
- ** 487. Spalińska, L., Przegl. Dermatol., 58, 555-560 (1971) (Pol).
- *** 488. "Specification for rubber closures for injectable products," Brit. Standards, British Standards Institution, UDC 673-61/15-495, 3262 (1960).
- *** 489. Spiegel, A.J. y Noseworthy, M.M., J. Pharm. Sci., 52, 917 (1963).
- *** 490. Spivak, J., Wall Street J., 173(33), 1(1969).
- *** 491. Springer, R. y Weigang, H., Pharmazeutische Zeit., 104, 1018 (1959).
- *** 492. Stahl, E., "Thin-layer chromatography. A laboratory handbook," 2nd ed., Springer-Verlag, New York, N.Y., 1969.
- *** 493. Staudinger, H. y Lohmann, A., Liebigs Ann. Chem., 505, 41 (1933).
- *** 494. Stewart, J.W. y Sturridge, M.F., Lancet, 340 (1959).
- *** 495. Stinebring, W.R. y Absher, M., Proc. Intern. Sym. Interferon, Lyon, 1969 (en prensa).
- *** 496. Stoll, S. y Prat, Y., Ann. Fals Exp. Chim., 55, 109-125 y 159-175 (1962).
- *** 497. Strumia, M.M., Colwell, L.S y Dugan, A., J. Lab. Clin. Med., 53, 106 (1959).
- ** 498. Sultzenko, A.I., Vestn. Dermatol. Venerol., (11), 20-22 (1979) (Russ).
- *** 499. Sulzberger, M.B. y Witten, V.H., A.M.A. Arch. Dermatol., 34, 1027 (1961).
- *** 500. Sunshine, I., Handbook of Analytical Toxicology, CRC Press, Cleveland, Ohio, 1969. pp. 772-808.
- ** 501. Symmers, W. St. C., Br. Med. J., 19 (1968).
- ** 502. Szende, B. y cols., Med. Lav., 4(61), 433-436 (1970).
- *** 503. Szilagyi, D.E., Surg. Clin. North Am., 39, 1523 (1959).
- ** 504. Tanaka, S., Arch. Environ. Hlth., 10, 438 (1965), por Drug Cosmet. Ind., 96, 558 (1965).

- *** 505. Taylor, F.W. y Rutherford, C.E., Arch. Surg., 86, 177 (1963).
- *** 506. Taylor, D., "Neutron activation and activation analysis," Van Nostrand-Reinhold, New York, N.Y., 1964.
- ** 507. Thivolet, J. y cols., Br. J. Derm., 83, 661 (1970).
- *** 508. Thoma, K., Rombach, R. y Ullmann, E., Scientia Pharmaceutica, 32, 216 (1964).
- *** 509. Thomas, J.J. y Lagrange, G., J. Pharm. Belg., 16(3/4), 59 (1962).
- *** 510. Thomas, J.J. y Lagrange, G., J. Pharm. Belg., 44, 59 (1962).
- ** 511. Timms, P., Appl. Environ. Microbiol., 41(1), 17-19 (1981) (Eng).
- *** 512. Tottle, H., Mfg. Chem. Aerosol News, 44, 33 (1973).
- * 513. Traisnel, M., "L'expérience de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la perméabilité des matériaux d'emballage," Prod. Probl. Pharm., 26(1), 37-43 (Janvier 1971).
- * 514. Traisnel, M., "L'expérience de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la perméabilité des matériaux d'emballage (Deuxième partie)," Prod. Probl. Pharm., 26(1), 126-131 (Janvier 1971).
- *** 515. Tronche, P., Bull. Soc. Dermopharmacie, 7, 11 (1960).
- *** 516. Truhaut, R., Ann. Fals., 49, 107-127, 163-174 (1956).
- *** 517. Truhaut, R., Il Farmaco, 17(3), 111-148, 181-217 (1962).
- *** 518. Turco, S. y Davis, N.M., Hosp. Pharm., 8, 137 (1973).
- *** 519. Turner, F.C., J. Natl. Cancer Inst., 2, 81 (1941).
- *** 520. "The United States Pharmacopeia," 19th rev., Mac Publishing Co., Easton, Pa., 1975. p. 584.
- * 521. "The United States Pharmacopeia," USP XX, 20th rev., U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., U.S.A., 1979. pp. 917-918.
- * 522. The USP XX, 1979. pp. 948-950.
- * 523. The USP XX, 1979. pp. 950-955.
- * 524. The USP XX, 1979. pp. 957-958.
- * 525. The USP XX, 1979. pp. 983-984.
- *** 526. Usher, F.C. y Wallace, S.A., A.M.A. Arch. Surg., 76, 997 (1958).
- *** 527. Vaille, C., Debray, C., Martin, E., Souchard, M. y Rose, J., Ann. Pharm. Fr., 20, 409 (1962).
- *** 528. Vaille, C. y cols., Semaine des Hôpitaux, 39, 110 (1963).
- *** 529. Valette, G., J. Physiol., 46 51 (1954).

- *** 530. Van der Hoeve, J.A., Dyers and Colourists, 70, 145 (1954).
- *** 531. Van der Hoeve, J.A., Rev. Trav. Chim. Pays-Bas, 67, 649 (1948).
- *** 532. Varsano, J. y Gilbert, S., Drug Cosmet. Ind., 104, 72 (1969).
- * 533. Vasington, P.J., Piersma, H.D., Corbett, J.J. y Bittle, J.L., "Cytotoxicity of rubber closures in tissue culture systems," J. Pharm. Sci., 56(10), 1276-1279 (1967).
- * 534. Veter, M.J., "Dérivés cellulosiques solubles dans l'eau," Parf. Cosm. Sav. France, 2(12), 549-554 (Décembre 1972).
- *** 535. Vickers, D.F.H. y Fritsch, W.D., A.M.A. Arch. Dermatol., 87, 139 (1963).
- *** 536. Vieux, M., Prod. Probl. Pharm., 13, 509 (1968).
- ** 537. Vinokurskaya, T.M., Probl. Gematol. Pereliv. Krovi, 19(7), 55-57 (1974) (Russ).
- * 538. Voisin, A., Campion, D. y Rebeyrotte, A., "Les bouchons en élastomère pour solutés injectables," Prod. Probl. Pharm., 19(10), 468-479 (Octobre 1964).
- ** 539. Volkova, Z.A. y Shumskaya, N.I., Zh. Vses. Khim. Obshchest., 19(2), 200-204 (1974) (Russ).
- ** 540. Vollum, D.I., Arch. Dermatol., 5, 104, 70-72 (1971).
- * 541. Waack, R., Alex, N.H., Frisch, H.L., Stannett, V. y Szwarc, M., "Permeability of polymer films to gases and vapors," Ind. Eng. Chem., 47(12), 2524-2527 (December 1955).
- *** 542. Waller, G.R., "Biochemical applications of mass spectrometry," Wiley-Interscience, New York, N.Y., 1972.
- *** 543. Walter, C.W., "Surgical Forum: Clinical Congress 1950," Vol. I, W.B. Saunders, Co., Philadelphia, Pa., 1951. p. 483.
- *** 544. Weidener, J., Deut. Med. Wochschr., 78, 1192 (1953).
- ** 545. Weile, E., Chem. Ztg., 65, 320 (1941).
- *** 546. Wepierre, J., Bull. Soc. Dermopharmacie, 25, 3 (1965).
- *** 547. Wesolowski, S.A., "Evaluation of tissue and prosthetic vascular grafts," Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1962.
- *** 548. Wesolowski, S.A. y cols., Surgery, 50, 91 (1961).
- *** 549. Wesolowski, S.A. y cols., Surgery, 53, 45 (1963).
- *** 550. Wiener, A.S., J. Am. Med. Assoc., 175, 644 (1961).

- *** 551. Wilkenson, J.M., Stoner, G.G., Hay, E.P. y Witner, D.B., CSMA proceed, 40 th, Cincinnati meeting.
- *** 552. Williams, D.S., Biomed. Eng., 10, 207 (1975).
- *** 553. Wilson, R.H. y Mc Cormick, W.E., A.M.A. Arch. Ind. Health, 21, 536 (1960).
- *** 554. Wilson, R.H. y Mc Cormick, W.E., Ind. Med. Surg., 23, 479 (1954).
- *** 555. Wilson, R.H. y Mc Cormick, W.E., Ind. Med. Surg., 24, 491 (1955).
- *** 556. Wilson, R.H., Mc Cormick, W.E., Tatus, C.F. y cols., J. Am. Med. Assoc., 201, 577-581 (1967).
- *** 557. Willenegger, M. y Schweiz, Med. Wochschr., 77, 614 (1947).
- ** 558. Woggon, H. y Uhde, W.J., Lebensm.-Ind., 21(3), 106-108 (1974) {Ger}.
- *** 559. Wolf, K.A., Kunststoffe, 53, 622 (1963).
- *** 560. Woodward, S.C., Herrmann, J.B. y Leonard, F., Federal Proceedings, 23, 495 (1964).
- *** 561. Wurzschnitt, B., Z. Anal. Chem., 130, 105 (1950).
- *** 562. Yeager, G.H. y Cowley, R.A., Ann. Surg., 128, 509 (1948).
- *** 563. Youngner, J.S. y Hallum, J.V., Virology, 35, 177 (1968).
- *** 564. Zapp, J.A., Jr., A.M.A. Arch. Ind. Health, 15, 324 (1957).
- *** 565. Zapp, J.A., Jr., Arch. Environ. Health, 4, 335 (1962).
- *** 566. Zapp, J.A., Jr., Medical News Letter, 39, 27 (1962).
- *** 567. Zeleznick, L.D. y Bhuyan, B.K., Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 130, 126 (1969).
- *** 568. Zweig, G. y Sherma, J., Handbook of Chromatography, Vol. I y II, CRC Press, Cleveland, Ohio, 1972. pp. 89-189, 316-317, 437-467.