

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



**"VALORACION CROMATOGRAFICA DE OXIDO
DE ETILENO RESIDUAL EN ENVASES DE
PLASTICO".**

TESIS PROFESIONAL

ROSENDA ISABEL PEÑALOZA ESPINOSA

MEXICO, D. F.

1971



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

**"VALORACION CROMATOGRAFICA DE OXIDO
DE ETILENO RESIDUAL EN ENVASES DE
PLASTICO".**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A

ROSENDA ISABEL PEÑALOZA ESPINOSA

MEXICO, D. F.

1971

Jurado Asignado Originalmente:

Presidente:	Prof. MA. DEL CONSUELO HIDALGO Y M.
Vocal:	Prof. GUADALUPE ALONSO VIVEROS
Secretario:	Prof. ROSA MARTHA GONZALEZ MUÑOZ
1er. Suplente:	Prof. MA. LUISA GARCIA PADILLA
2do. Suplente:	Prof. MA. DEL SOCORRO SALAS TAVARES

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorios GRUPO ROUSSEL, S. A.

Sustentante:	ROSENDA ISABEL PEÑALOZA ESPINOSA
Asesor del tema:	MA. DEL CONSUELO HIDALGO Y M.
Supervisor técnico:	CONSOLACION NUÑEZ CORNEJO.

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS.

Hago patente mi agradecimiento a los
Laboratorios GRUPO ROUSSEL,
a la Srta. Q.B. Consolación Núñez
y al Prof. Q.F.B. Antonio Macías.

C O N T E N I D O

	Pág.
I. INTRODUCCION	5
II. CONSIDERACIONES GENERALES	6
A. ESTERILIZACION.....	6
B. OXIDO DE ETILENO	8
C. CROMATOGRAFIA DE GASES.....	15
III. PLAN DE TRABAJO	22
IV. TRABAJO EXPERIMENTAL	23
V. RESULTADOS	33
VI. CONCLUSIONES	42
VII. BIBLIOGRAFIA	43

CAPITULO I

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

Existen en el mercado diversos materiales de uso médico - que requieren ser esterilizados. Estos materiales presentan -- ciertas dificultades para su esterilización por los métodos -- clásicos debido a las características del material mismo.

El óxido de etileno parece ser el esterilizante ideal para muchos artículos sensibles al calor ya que se ha comprobado su alta efectividad, pero como agente químico es reconocido como tóxico, tanto en fase líquida como en fase gaseosa.

Su introducción en la esterilización de plásticos causó - la duda de una posible retención en el material esterilizado.- Dicha concentración puede causar efectos tóxicos cuando se pone en contacto con tejidos vivos.

En el presente trabajo se intentaron analizar dos materiales plásticos que son esterilizados con óxido de etileno y que se incluyen como accesorios en productos farmacéuticos comerciales de aplicación médica, a fin de determinar en ellos la - concentración de óxido de etileno retenida después de su esterilización, velocidad de liberación del óxido de etileno en el material plástico y tiempo en el cual se alcanza la concentración mínima considerada aún como tóxica, empleando para su valoración la cromatografía de gases en sistema gas-líquido.

CAPITULO II

CONSIDERACIONES GENERALES

A. ESTERILIZACION

El término esterilización, en su acepción clásica, se emplea para designar las técnicas o procesos mediante los cuales diversos materiales y sustancias quedan exentos de todo género de microorganismos vivos.

La esterilización se realiza por medio de calor, de radiaciones, separación física de los organismos contaminantes, como por ejemplo la filtración, y por agentes químicos. En general se ha considerado a los agentes químicos como no satisfactorios para éste fin porque su acción es mas bien bacteriostática que bactericida, siendo los agentes químicos gaseosos los únicos que han comprobado su efectividad, en especial el óxido de etileno el cual es tema principal en este trabajo.

Esterilización química gaseosa:

La esterilización con gases puede definirse como la destrucción de los microorganismos vivos con una sustancia química en estado gaseoso o de vapor.

Los agentes químicos que vaporizan fácilmente pueden ser considerados como agentes gaseosos potenciales para usarse en esterilización. De éstos, tres son los más utilizados: óxido -

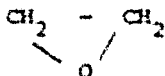
de etileno, formaldehído y beta propiolactona, en orden decreciente. El formaldehído en solución fue usado por largos periodos como desinfectante químico y como preservativo de tejidos: en estado gaseoso su uso se limita a la esterilización de algunos instrumentos y en la fumigación de libros y cuartos. La beta propiolactona es comparada con el formaldehído como gas penetrante y es considerado como el más eficiente cuando se usa para fumigar cuartos. Es capaz de matar todos los microorganismos y es muy efectivo cuando se trata de virus, pero se ha comprobado que es carcinogénico, por lo que se ha limitado su uso.

B. O X I D O D E E T I L E N O

Oxido de etileno: C_2H_4O peso molecular 44.05;

C 54.52%, H 9.15%, O 36.32%.

Sinónimos: Amprolano; 1, 2-epoxietano; oxirano; óxido dimetilénico.



Obtención: Se puede obtener mediante la reacción de álcalis con clorhidrina etilénica (1). Esta reacción fué descubierta por Wurtz en 1859. Actualmente se prepara por oxidación catalítica del etileno (2).

Características: El óxido de etileno es un gas incoloro - que condensa a bajas temperaturas como líquido incoloro móvil.

Punto de ebullición: 10.4°

Punto de congelación:-111.0°

Densidad (d_4^4): 0.896

Viscosidad (n_D^{20}): 1.3614

El óxido de etileno es miscible en agua, alcohol, éter y con la mayoría de los disolventes orgánicos. Los vapores de óxido de etileno son inflamables y explosivos.

Propiedades químicas: El óxido de etileno reacciona exotérmicamente en presencia de catalizadores con todos los compuestos que contengan un átomo de hidrógeno lábil, tales como-

agua, alcoholes, amoníaco, aminoras y ácidos orgánicos, introduciendo un grupo hidroxietilo en los compuestos. Este grupo incrementa la solubilidad en agua de los compuestos resultantes y eleva el punto de ebullición de 50° a 200°C. Provee un método conveniente de introducir grupos de alcoholes primarios los cuales son intermediarios en la síntesis de aldehidos, ésteres, ácidos y otros derivados. Las reacciones posteriores con óxido de etileno producen derivados del óxido de polietileno. Los aductos de óxido de etileno de fenoles alcoholados son típicos derivados e importantes detergentes no iónicos y agentes de su perficie activos. El óxido de etileno reacciona con haluros hi drogenados para producir las halohidrinás correspondientes, -- con los ácidos orgánicos para producir el monoéster del etilén glicol. La afinidad para los ácidos fuertes lo hace valorable -- removiéndolo las trazas de acidez con el uso de un álcali acuoso.

Usos: Los vapores de óxido de etileno son insecticidas -- efectivos para usarse como fumigantes y agentes esterilizantes (3); no es corrosivo en los metales y no deja olor ni sabor re siduales. Como agente esterilizante previene la esporulación -- microbiológica en alimentos (4, 5, 6), materiales orgánicos co loidales (6), tierra (7), y medios de cultivo (8).

El óxido de etileno es útil en síntesis orgánicas, espe-- cialmente en la producción del etilén glicol. Es materia prima para la manufactura de acrilonitrilos y agentes de superficie-

no iónicos.

El óxido de etileno es utilizado como fuente de energía para auxiliar las unidades de potencia en balística.

La adición de más de 7.8 partes de bióxido de carbono o halocarburos fluorados elimina la explosión accidental (9).

Toxicología: La primera advertencia de la presencia de -- óxido de etileno en el aire es la irritación de ojos y nariz:-- si se prolonga el tiempo de contacto puede producir náuseas y vómitos. Por exposiciones repetidas puede bajar el nivel de tolerancia. Las altas concentraciones de óxido de etileno pueden producir edema pulmonar e irritación en las membranas mucosas.

El óxido de etileno no es acumulado en el organismo, por lo que no puede producir envenenamiento crónico.

El óxido de etileno líquido o disuelto puede causar quemaduras severas en los ojos.

Los límites de concentración en el aire varían de acuerdo con los diferentes investigadores, y estas concentraciones van de 10 a 1500 partes por millón. (10, 11).

El óxido de etileno por vía oral es moderadamente tóxico. Hollingsworth y colaboradores (12) reportan una dosis letal media de 0.33mg/kg para ratas y 0.27mg/kg para cuyes. Estas dosis fueron administradas en soluciones diluidas.

Hirose y colaboradores (13) y Clarke y colaboradores (14), han encontrado que plásticos tubulares esterilizados con óxido

de etileno pueden causar hemólisis significativa cuando se pone en contacto con sangre humana: esta condición desaparece cuando son aerados después de su esterilización. Royse y Moore (15) - demostraron en voluntarios humanos que concentraciones mayores de 2 mg/g tienen una acción vesicante en dedos, manos y antebrazos. Se ha demostrado (16) que el polietileno, hule y plásticos de cloruro de etil vinilo (PVC), retienen altas concentraciones de óxido de etileno, lo cual enfatiza el problema de la toxicidad en el uso de los plásticos esterilizados con este gas. Bain y Lowenstein (17) encontraron que cuando incubaban cultivos de leucocitos en dispositivos de plástico esterilizados con óxido de etileno, las células sobrevivientes eran severamente afectadas por el residuo tóxico dejado en los plásticos: dicho residuo es disipado después de cuatro o cinco meses de almacenaje a temperatura ambiente y las células sobrevivientes vuelven al valor normal obtenido de acuerdo con el control de tubos esterilizados con luz ultravioleta.

Acción esterilizante: Se ha explicado la acción esterilizante del óxido de etileno por su acción alcoholante en las proteínas, principalmente en los grupos carboxilo, amino, sulfhidrilo y oxidrilo de las moléculas. Es efectivo contra todo tipo de microorganismos incluyendo virus y esporas.

Los factores que influyen en la acción esterilizante del óxido de etileno son: tiempo, temperatura, humedad, presión del

gas, naturaleza del material a esterilizar y grado de contaminación.

Contraindicaciones: Dada su reactividad, antes de emplear el óxido de etileno en la esterilización de un producto farmacéutico, se recomienda comprobar la ausencia de un efecto secundario que afecte las propiedades terapéuticas del producto a esterilizar. Se ha demostrado la destrucción por el óxido de etileno de las vitaminas del complejo B, con excepción de la vitamina B₁₂ y del ácido pantoténico, así como disminución en la curva de crecimiento de las ratas alimentadas con caseína esterilizada con óxido de etileno, efecto que desaparece cuando se añade metionina a la dieta.

Métodos de análisis de óxido de etileno: se han propuesto varios métodos de análisis para el óxido de etileno: sin embargo, muchos de ellos no son útiles para la detección a nivel de trazas.

Gunther y co laboradores (18) reportan un método colorimétrico basado en la reacción de la lepidina con epóxidos volátiles, pero la sensibilidad del método requiere de un riguroso control de las condiciones de reacción.

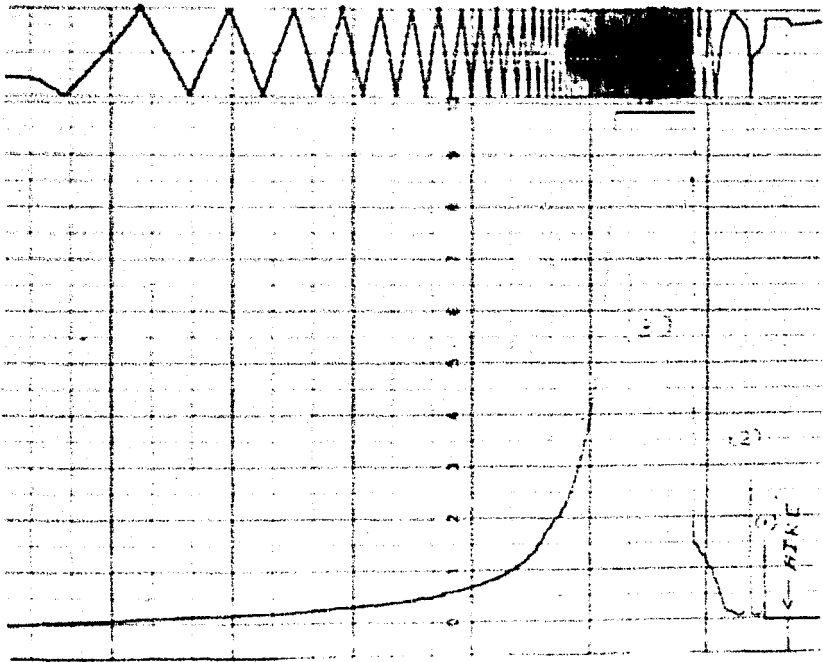
Procedimientos indirectos basados en la determinación de formaldehído después de la hidrólisis de óxido de etileno a etilén glicol por peryodato, han empleado fenilhidrazina (19) y ácido cromotrópico (19, 20) como reactivos. Se han propuesto

otros métodos espectrofotométricos y espectrofotofluorimétricos (21. 22) con algunas limitaciones. Sin embargo, ninguno de los métodos anteriores tiene la sensibilidad o especificidad de la cromatografía gas-líquido. Dentro de este método --- Adler (23) propone determinarlo después de la separación y con tracción por destilación en el material en que se encuentre retenido, y cuyas condiciones son difícilmente reproducibles.

Basándonos en las propiedades de solubilidad del óxido de etileno, de la sensibilidad y especificidad de la cromatografía de gas-líquido y del uso que se le da el material plásti--co por analizar, se propone en el presente trabajo, extraer el óxido de etileno con un disolvente adecuado a las características del cromatógrafo de gases y al material mismo, y cuantificacar dicho óxido de etileno con un integrador de disco, normalizando áreas y convirtiendo los resultados por ciento en miligramos por gramo. (gráfica 1.)

Gráfica Núm. 1

CRONATOGRAMA DE UNA MUESTRA DE PRESH 12 (1),
OXIDO DE ETILENO (2) Y METANO (3)



NORMALIZACION DE AREAS:

Cuentas totales: 1932

Cuentas de óxido de etileno: 13

$$\% \text{ óxido de etileno} = \frac{13 \times 100}{1932} = 0.67$$

C. CROMATOGRÁFIA DE GASES

Definición: La cromatografía de gases (28, 29, 30) se ha definido como un método físico de separación en la cual los -- componentes separables se distribuyen entre dos fases. Una de estas fases es un lecho estacionario de gran superficie activa y la otra es un gas el cual pasa a través del lecho estacionario.

Clasificación: La cromatografía de gases se clasifica según la naturaleza de la fase estacionaria en:

Cromatografía gas-sólido (CGS), en la que se utiliza un sólido de superficie activa, y

Cromatografía gas-líquido (CGL), en la que la fase estacionaria es un líquido que cubre un soporte sólido inerte.

Historia: Los experimentos de cromatografía de gases se remontan a 1930 (24); Martin y Singe (25) sugirieron en 1941 el principio de la cromatografía gas-líquido. En los años siguientes aparecieron varias comunicaciones acerca de la aplicación analítica de la cromatografía gas-sólido (24, 26) y la cromatografía gas-líquido fue llevada a la práctica por el mismo Martin en colaboración con James en 1949-1952 (27). En las últimas fechas se ha visto un gran incremento en su aplicación, especialmente en CGL.

Técnica: La cromatografía de gases es una técnica para se

parar sustancias volátiles: gases, líquidos y sólidos. Estas separaciones están basadas en un reparto múltiple o en procesos de adsorción-desorción.

La muestra a separar se inyecta en la corriente de un gas inerte (gas portador o de arrastre) que corre a través de una columna que contiene el medio apropiado capaz de ir retardando el flujo, de manera gradual, de cada uno de los componentes individuales que fluyen a través de la columna. Los compuestos separados emergen a intervalos discretos, característicos de cada componente, y son registrados en función del tiempo por un detector. Las diferencias en la adsorción o en el reparto sobre el material de la columna es el factor que hace posible la separación.

Como regla general, los análisis de gases se llevan a cabo en columnas de adsorción (CAS), mientras que los líquidos y sólidos volátiles se cromatografían en columnas de reparto (CCL).

El uso de gas como fase móvil tiene la ventaja de tener un rápido equilibrio entre la fase móvil y la estacionaria, y permite emplear una gran velocidad en el gas transportador, por lo que pueden llevarse a cabo buenas separaciones en un tiempo muy corto. Las separaciones en escala preparativa o resolución de mezclas complejas con puntos de ebullición diferentes, pueden durar horas.

Usando disolventes selectivos, la CGU puede separar compuestos con puntos de ebullición semejantes, que por destilación o por otras técnicas sería imposible.

Análisis cualitativo: El tiempo de retención es el tiempo que transcurre desde la inyección de la muestra al pico máximo. Esta es una propiedad característica de la muestra y de la fase líquida y está dada por la temperatura. Con velocidad de flujo constante y control de temperatura, el pico puede ser identificado y reproducido con un 1% de error. Diversos compuestos pueden ser idénticos y con tiempos de retención cercanos, pero cada compuesto tiene únicamente un solo tiempo de retención. Este tiempo no está influenciado por la presencia de otros componentes de la muestra.

Análisis cuantitativo: El área producida por cada pico es proporcional a la concentración exacta de cada componente.

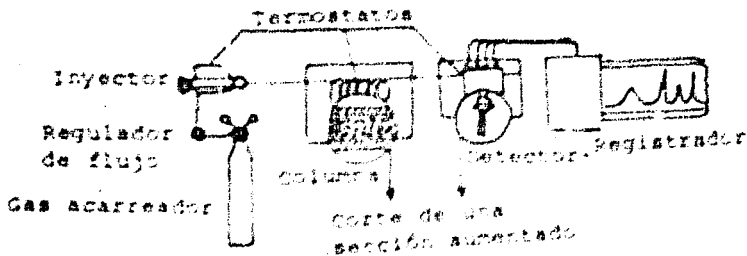
La exactitud que se obtiene con la cromatografía de gases, depende de la técnica empleada, detector, método de integración y concentración de la muestra.

Sensibilidad: La sensibilidad obtenida depende del tipo de detector usado. Así, los detectores de conductividad térmica pueden detectar concentraciones dentro de un 0.01 % de muestra. Con los detectores de flama pueden calcularse partes por millón, y de los detectores de captura de electrones y de fósforo, pueden medir partes por billón o picogramos (10^{-12} g).

Una razón más de ésta sensibilidad es la pequeñez de la muestra requerida. Unos microlitros de la muestra o de una dilución de la misma, son suficientes para un análisis completo.

Partes básicas de un cromatógrafo de gases:

- 1.- Cilindro con gas de arrastre.
 - 2.- Regulador de flujo
 - 3.- Inyector (entrada de la muestra).
 - 4.- Columna.
 - 5.- Detector (con instrumentos electromecánicos necesarios).
 - 6.- Registrador.
 - 7.- Termostatos para el inyector, columna y detector.
- Esquema de un cromatógrafo de gases:

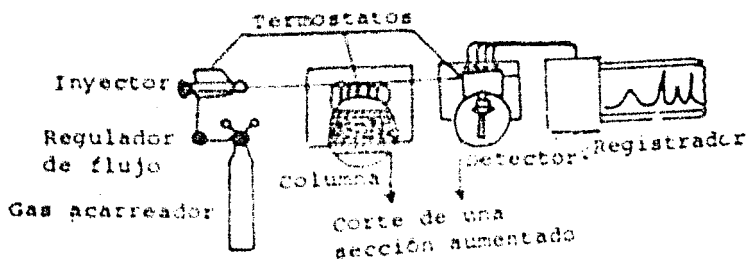


Una razón más de ésta sensibilidad es la pequeñez de la muestra requerida. Unos microlitros de la muestra o de una dilución de la misma, son suficientes para un análisis completo.

Partes básicas de un cromatógrafo de gases:

- 1.- Cilindro con gas de arrastre.
- 2.- Regulador de flujo
- 3.- Inyector (entrada de la muestra).
- 4.- Columna.
- 5.- Detector (con instrumentos electromecánicos necesarios).
- 6.- Registrador.
- 7.- Termostatos para el inyector, columna y detector.

Esquema de un cromatógrafo de gases:



Resistencia usada en algunos aspectos teóricos:

Definiciones:

1. Tiempo de retención (t_R), es el tiempo que transcurre desde la inyección de la muestra al pico máximo.

2. Retención del gas (t_m), es el tiempo que se requiere para salir el pico de gas inerte, por ejemplo aire. Es una medida del Volumen muerto o espacio muerto en el sistema.

3. Tiempo de retención corregido (t'_R), es el tiempo de retención menos la retención del gas.

$$t'_R = t_R - t_m$$

4. Ancho de la base (γ) o (W_b) es la porción de la línea base interceptada por tangentes trazadas al pico.

5. Platos teóricos (n), es aquella longitud de la columna que se requiere para que exista un equilibrio entre las fases gaseosa y líquida.

$n = 16 (t'_R / \gamma)^2$, donde t'_R y γ están dadas en las mismas unidades de tiempo o distancia recorrida por el papel.

6. Platos efectivos (n') están dados por:

$$n' = 16 (t'_R / \gamma)^2$$

7. Velocidad lineal promedio del gas $U = L / t_m$, donde L = longitud de la columna en centímetros, y t_m = tiempo de retención del gas en segundos.

8. Altura equivalente a un plato teórico (HETP) 1 HETP =

$$L / n$$

9. Coeficiente de partición (K)

$$K = \frac{\text{Peso soluto / ml de fase líquida.}}{\text{Peso soluto / ml de fase gaseosa.}}$$

El coeficiente de partición es una propiedad física fundamental característica del soluto y del solvente. Es una constante a una temperatura dada.

$$10. \text{ Relación entre las fases. } \beta = \frac{\text{ml de gas}}{\text{ml de líquido}}$$

es pequeña en el caso de columnas empacadas con alto porcentaje de fase líquida. Es alta para columnas tubulares abiertas (capilares).

Una β pequeña significa un tiempo de retención largo, una capacidad de muestra grande y pocos platos teóricos para separar los picos.

11. Relación de capacidad, k . Es la cantidad de soluto en las fases líquida y gaseosa en el equilibrio.

$$k = \frac{K}{\beta} ; \quad k = \frac{t' R}{t_m}$$

12. Resolución, R . Es una medida de la eficiencia de la columna y del disolvente. Es un factor que mide la estrechez de dos picos consecutivos, y la separación entre dos máximos.

$$R = \frac{2d}{W_1 + W_2}$$

13. Eficiencia del disolvente, α , es la retención relativa. Es la relación del tiempo de retención ajustado o coeficiente de partición.

9. Coeficiente de partición (K)

$$K = \frac{\text{Peso soluto /ml de fase líquida.}}{\text{Peso soluto /ml de fase gaseosa.}}$$

El coeficiente de partición es una propiedad física fundamental característica del soluto y del solvente. Es una constante a una temperatura dada.

$$10. \text{ Relación entre las fases. } H = \frac{\text{ml de gas}}{\text{ml de líquido}}$$

es pequeña en el caso de columnas empacadas con alto porcentaje de fase líquida. Es alta para columnas tubulares abiertas (capilares).

Una H pequeña significa un tiempo de retención largo, una capacidad de muestra grande y pocos platos teóricos para separar los picos.

11. Relación de capacidad. k . Es la cantidad de soluto en las fases líquida y gaseosa en el equilibrio.

$$k = \frac{K}{H} ; \quad k = \frac{t'_R}{t_m}$$

12. Resolución. R . Es una medida de la eficiencia de la columna y del disolvente. Es un factor que mide la estrechez de dos picos consecutivos, y la separación entre dos máximos.

$$R = \frac{2d}{W_1 + W_2}$$

13. Eficiencia del disolvente. α . es la retención relativa. Es la relación del tiempo de retención ajustado o coeficiente de partición.

9. Coeficiente de partición (K)

$$y = \frac{\text{Peso soluto (ml de fase líquida)}}{\text{Peso soluto (ml de fase gaseosa)}}$$

El coeficiente de partición es una propiedad física fundamental característica del soluto y del solvente. Es una constante a una temperatura dada.

$$10. \text{Relación entre las fases. } B = \frac{\text{ml de gas}}{\text{ml de líquido}}$$

es pequeña en el caso de columnas empacadas con alto porcentaje de fase líquida. Es alta para columnas tubulares abiertas (capilares).

Una pequeña significa un tiempo de retención largo, una capacidad de muestra grande y pocos platos teóricos para separar los picos.

11. Relación de capacidad. k. Es la cantidad de soluto en las fases líquida y gaseosa en el equilibrio.

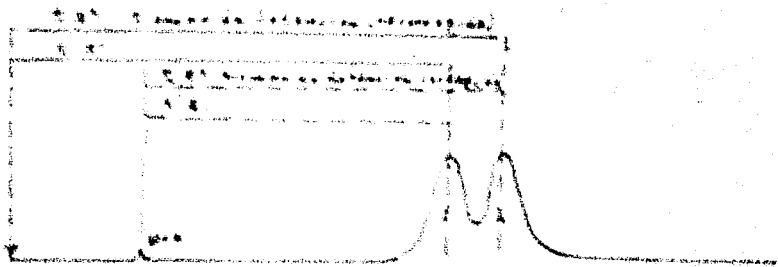
$$k = \frac{K}{B} ; \quad k = \frac{t'_R}{t_m}$$

12. Resolución, R. Es una medida de la eficiencia de la columna y del disolvente. Es un factor que mide la estrechez de dos picos consecutivos, y la separación entre dos máximos.

$$R = \frac{2d}{W_1 + W_2}$$

13. Eficiencia del disolvente, α , es la retención relativa. Es la relación del tiempo de retención ajustado o coeficiente de partición.

$$R = \frac{R_1^2 + R_2^2}{2R_1} + \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2}$$



14. Platos requeridos. $n = 16R^2 \left(\frac{k-1}{k} \right)^2 \left(\frac{k+1}{k} \right)^2$

La ecuación hace hincapié en la importancia de los factores k y k . Ambos pueden utilizarse para mejorar las separaciones.

CAPITULO III

PLAN DE TRABAJO

1. Identificar cromatográficamente el óxido de etileno de acuerdo con su tiempo de retención.

2. Seleccionar el disolvente que presente las características más apropiadas para el buen desarrollo del cromatograma (presencia de impurezas que puedan interferir con el pico del óxido de etileno en el cromatograma, etc.) y por otra parte, - que no interactúe con el plástico a tratar.

3. De acuerdo con las características de aparato sentar - las condiciones óptimas para desarrollar los cromatogramas: velocidades de flujo, temperaturas, etc.

4. Dentro de la técnica cromatográfica propuesta, buscar experimentalmente el método más adecuado para la extracción -- del óxido de etileno del material plástico.

5. Determinar la concentración máxima extraída, velocidad de liberación y tiempo en el cual se alcanza la concentración -- mínima considerada aún como tóxica.

CAPÍTULO IV

P A R T E E X P E R I M E N T A L

Para la realización del presente trabajo, se siguió la técnica de extracción con un disolvente; para ello se procedió a la selección de dicho disolvente que presentara las condiciones más apropiadas para dicho desarrollo, además de que no reaccionara con el plástico a tratar.

Una vez seleccionado el disolvente, se determinaron las condiciones óptimas para el desarrollo del cromatograma, y de acuerdo con ellas se identificó el óxido de etileno por su tiempo de retención.

Para llevar a determinar la concentración máxima de óxido de etileno retenida en el plástico después de su esterilización se realizaron estudios preliminares para obtener el tiempo de extracción y observar la influencia de la temperatura en la extracción.

De estas experimentaciones se escogió la técnica de extracción a temperatura ambiente por 72 hs. de acuerdo con la gráfica 2, por considerar que son las condiciones reales a las que se encuentra el material plástico después de esterilizado.

La concentración máxima retenida de óxido de etileno en el plástico se obtuvo de los primeros tapones recién esterilizados. Para determinar la velocidad de liberación del óxido de etileno retenido en los plásticos, se realizaron determinacio-

EFFECTO DE LA TEMPERATURA DE LA EXTRACCION DEL OXIDO DE ESTADNO EN LOS PLASTICOS

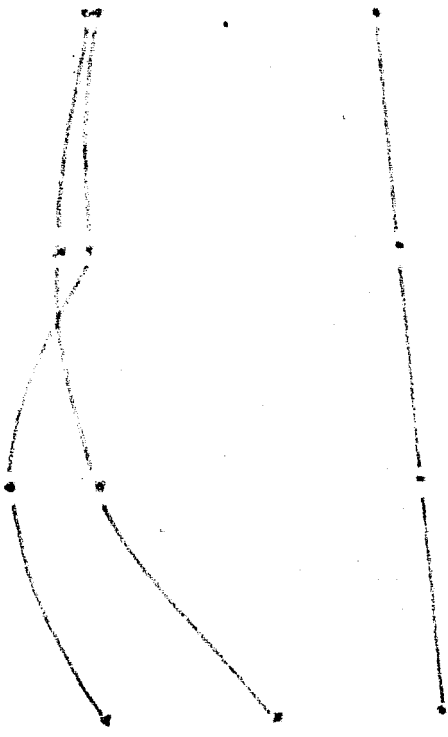
Δ - 14° X - Temperatura ambiente θ - 47°

Concentracion de Oxido de Estano en mg. g. de Plastico

30

20

10



24

40

72

96

HORAS

TIEMPO DE EXTRACCION

nes cada 24 horas después de su esterilización.

Técnica empleada:

1. Materiales por analizar:

- a) Tapón gotero
- b) Jeringa desechable.

Este material recibió un tratamiento de limpieza antes de su esterilización por el siguiente proceso:

Tapón gotero:

El tapón gotero se lava con agua y detergente a una temperatura de 10-15°. Se enjuaga con agua y posteriormente con --- agua desionizada y filtrada. Se les quita el exceso de agua y se llevan a estufas con vacío y temperatura de 50° ± 5°C donde se secan.

Al gotero limpio y seco se le adapta el "inserto" (parte que cubre la salida del gotero), el cual ha sido lavado de la misma forma. Se colocan en tiras de polietileno y se sellan -- por calor de tal manera que queden separadas en piezas individuales. Estas piezas se llevan a bolsas del mismo material con capacidad de 500 piezas aproximadamente, y de esta forma quedan listas para su esterilización.

Jeringa desechable:

Se colocan las jeringas (cilindros y émbolos por separado) en cajas metálicas de acero inoxidable. Se llevan a una máquina lavadora de centrifuga marca "BREWEX AMPUL-WASHER" modelo B. Se

lavan con agua y detergente a $60 \pm 10^\circ$, se enjuagan con agua - deionizada y filtrada y se secan por rotación.

Una vez secas se ajusta el émbolo al cilindro y junto con aguja y porta aguja se introducen en bolsitas de polietileno - abiertas por un extremo. Se colocan en cajas metálicas de acero inoxidable y se cubren con una tapa del mismo material, tomando en cuenta que no deben estar herméticamente cerradas para permitir la entrada del gas esterilizante.

El material así preparado se esteriliza por el proceso general que a continuación se describe.

Una vez terminado el proceso de esterilización el material es llevado a un área estéril donde los empaques son sellados -- por calor.

Proceso de esterilización:

La esterilización del material se lleva a cabo en un esterilizador de la marca American Sterilizer Company, modelo "Cryo-therm Control" tamaño 20 X 20 X 36, empleando una mezcla de 88% de Freón 12 (dicloro difluoro metano), y 12 % de óxido de etileno según el siguiente proceso:

1. Se limpia la cámara de esterilización y se calienta a una temperatura de 65° , la cual permanece durante todo el proceso.

2. El material a esterilizar se coloca en la cámara de esterilización y ésta se cierra herméticamente.

3. Se hace vacío inicial a una presión de -0.84 kg/cm^2 --- (-12PSI) que permanece por espacio de 40 minutos aproximadamente.

4. Se pasa agua a presión a la cámara de esterilización, - la cual entra en forma de vapor y se deja en contacto con el material por un tiempo no menor de 30, ni mayor de 60 minutos.

5. Se cierra la válvula del agua y se abre la del gas esterilizante a través de la cual pasa una cantidad de 1500 gramos-aproximadamente de la mezcla gaseosa a la cámara de esterilización, donde permanece con el material plástico por un tiempo -- aproximado de 4 horas a una presión de 1.69 kg/cm^2 (24PSI).

6. Al cabo de este tiempo se baja la presión a -0.84 kg/cm^2 durante 5 minutos.

7. Se suspende el vacío y se pasa una corriente de aire -- filtrado hasta presión de cero (5 minutos).

8. Finalmente se repiten los pasos comprendidos en los incisos 6 y 7.

2. Disolvente seleccionado:

Metanol grado analítico.

3. Equipo empleado:

Cromatógrafo de gases VARIAN AEROGRAFH, serie 1800, modelo 1840-40, equipado con detector de ionización a la flama; - columnas de acero inoxidable enrolladas en espiral de 182.76 - cm de longitud por 0.3175 cm de diámetro, empacadas con 10 % de

CARBONAX 1540 (fase líquida), sobre CROMOSORB W (soporte), malla 60/100, lavado con ácido.

Gas acarreador Nitrógeno.

Gas combustible..... Hidrógeno.

Gas comburente Oxígeno.

Registrador VARIAN AEROSRAPH modelo 20, equipado con integrador de disco.

Jeringa para líquidos de 10 microlitros.

Frascos de vidrio transparente de 100 ml con tapón esmerilado.

Procedimiento de extracción del óxido de etileno residual del material esterilizado:

De un lote de esterilización recién procesado se muestran 100 piezas aproximadamente. Se dividen en tres series de 30 -- piezas aproximadamente y cada una se lleva a las siguientes -- condiciones:

Serie A. Se conservan en bolsas de polietileno cerradas y esterilizadas en el mismo proceso; dicha bolsa se coloca dentro de una caja de cartón con el objeto de tener unas condiciones semejantes a las que se encuentran normalmente.

Serie B. Las piezas individuales se exponen al aire.

Serie C. Se aplica un vacío de 1.5 ± 0.5 mmHg por un tiempo de 10 minutos. (Este tiempo se tomó con referencia al tiempo de exposición al vacío final del proceso de esterilización).

De las piezas restantes, se toman cinco en el caso de tapones o cuatro en el caso de jeringas. Se corta la funda de polietileno que las contiene y se llevan a un frasco de vidrio transparente el cual contiene 50 ml de metanol cuando se trata de extracción en tapones, ó 50 ml cuando se trata de extracción en jeringas, las cuales deben estar separadas en sus partes componentes. Se tapa el frasco, se agita frecuentemente y se corre un cromatograma del disolvente después de 72 horas de extracción a temperatura ambiente.

De cada una de las series (A, B y C), se toman muestras - cada 24 horas a las cuales se les hace la misma extracción y - cuantificación al tiempo convenido.

De las primeras muestras tomadas (recién esterilizadas), - se obtiene la cantidad máxima obtenida, y de las siguientes, - tomadas cada 24 horas se obtiene la velocidad de liberación.

Observaciones: 1. La cantidad de disolvente empleado debe ser el necesario para cubrir la superficie del material por analizar. Dicho disolvente debe ser exactamente medido para referirlo en los cálculos correspondientes. El material por analizar debe ser pesado antes del tratamiento de extracción, también para los cálculos correspondientes.

2. Debido a las variaciones mismas del método, los distintos sistemas deben ser analizados por duplicado para la comprobación de los resultados.

De acuerdo con las características del cromatógrafo y de las propiedades de los compuestos que intervienen en el análisis, se encontraron las siguientes condiciones óptimas para la realización de los cromatogramas:

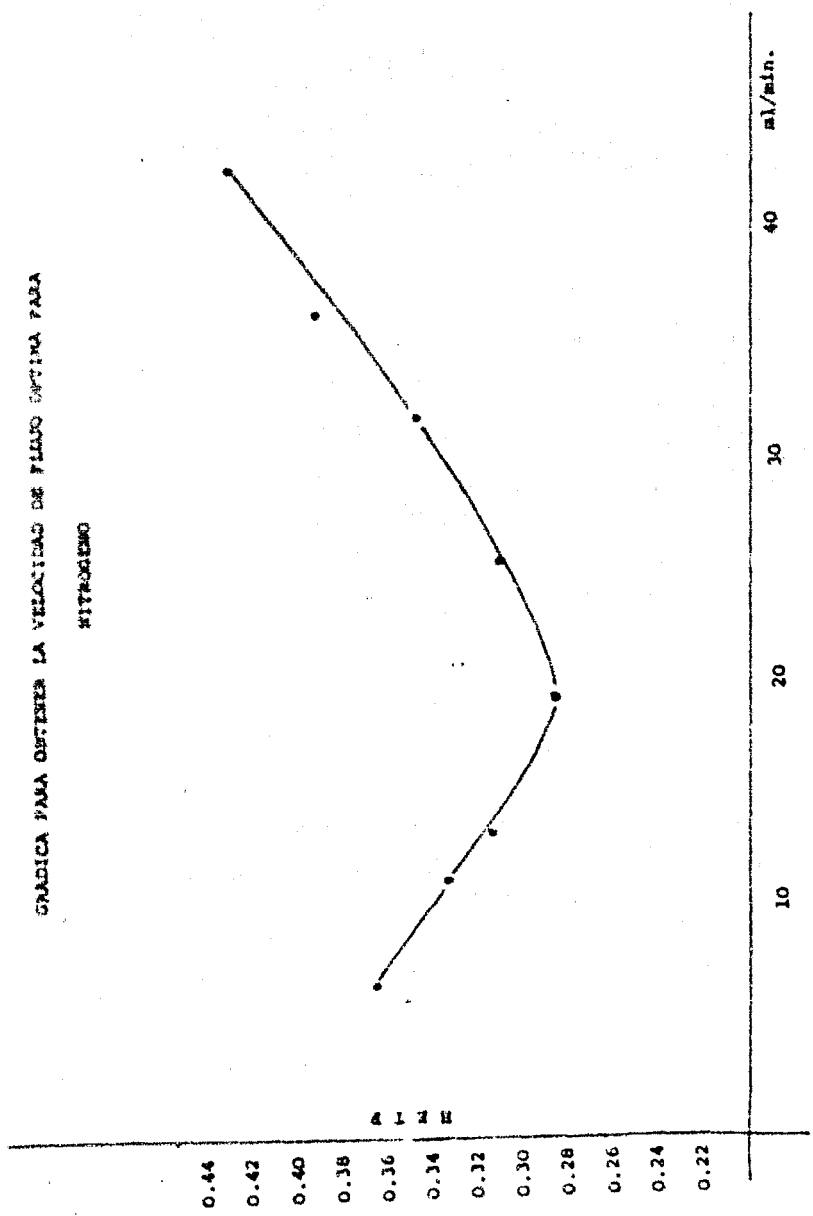
Temperatura de la columna: 50°C
 Temperatura del inyector: 100°C
 Temperatura del detector: 120°C
 Velocidad de flujo del Nitrógeno: 19.2 ml/min*
 Velocidad de flujo del Hidrógeno: 19.2 ml/min
 Velocidad de flujo del Oxígeno: 192.0 ml/min
 Sensibilidad: 10^{-11} amperes / milivolt.
 Atenuación: 128 X en extracciones en tapón gotero, y
 12 X en extracciones en jeringa desechable.
 Velocidad del graficador: 0.847 cm/min.

* Este dato se obtuvo de la forma usual (28), según los datos de la gráfica 1 y los valores que a continuación se anotan:

Velocidad de flujo. (ml/min.)	Tiempo de retención (min.)	Ancho de la base. (min.)	Número de platos teóricos. teó	Altura equivalente a un plato teórico.teórico.
6.6	1.059	0.546	502.40	0.363
11.2	2.059	0.353	543.84	0.334
13.3	1.706	0.282	592.68	0.313
19.2	1.410	0.223	639.04	0.286
25.0	1.194	0.206	586.24	0.311
31.2	0.946	0.165	527.20	0.347
35.6	0.867	0.160	468.29	0.390
41.7	0.710	0.139	426.76	0.428

En estas condiciones, el óxido de etileno presentó un --- tiempo de retención de 1.18 minutos, y el freón 12 (de la mezcla esterilizante), presentó un tiempo de retención de 0.73 mi nutos. El metanol presentó un tiempo de retención de 3.78 minu tos.

GRADICA PARA OBTENER LA VELOCIDAD DE FLUJO OPTIMA PARA NITROGENO



A I A E

CAPITULO V

RESULTADOS

1o. Se analizaron tres lotes de esterilización de tapón - gotero, conteniendo cada uno, 5000, 6000 y 7000 piezas aproximadamente.

Los resultados de la prueba de esterilidad fueron satisfactorios en todos los casos.

Los resultados de la valoración del óxido de etileno residual en tapones gotero conservados en bolsa cerrada son los siguientes:

C = concentración de óxido de etileno en mg/g de plástico.

d.e. = horas después de la esterilización.

Lote Núm. :	I	II	III
C máxima obtenida:	29.0	24.0	16.5
C 24 ha.d.e.	15.0	12.1	8.4
C 48 ha.d.e.	6.5	5.3	3.9
C 72 ha.d.e.	3.2	2.6	1.8

2do. En un nuevo lote de esterilización en el cual se procesaron 5 500 piezas aproximadamente, se determinó el óxido de etileno residual en tapones conservados en bolsa cerrada, expuestos al aire y expuestos al vacío.

Los resultados son los siguientes:

	Conservados en bolsa cerrada:	Expuestos al aire:	Expuestos al vacío:
C máxima obtenida:	26.0		
C 24 hs. d.e.	14.3	7.20	7.00
C 48 hs. d.e.	6.7	2.70	2.10
C 72 hs. d.e.	3.5	0.87	0.60

3e. Constante de velocidad de liberación: (31)

Se observó que al graficar el logaritmo de la concentración contra el tiempo se obtenía una recta, por lo tanto, - la constante (K) de velocidad de liberación, aparentemente sigue una cinética de primer orden. (Ver gráficas 4 y 5).

RESULTADOS:

Lote nom. :	I	II	III
K :	0.0304 hs^{-1}	0.0306 hs^{-1}	0.0303 hs^{-1}

Lote IV:

K para tapones conservados en bolsa cerrada:	0.0298 hs^{-1}
K para tapones expuestos al aire:	0.0496 hs^{-1}
K para tapones expuestos al vacío:	0.0524 hs^{-1}

4e. En jeringas desechables se analizaron tres lotes de - esterilización conteniendo cada uno 1000, 3000 y 4000 piezas - aproximadamente. Los dos primeros lotes fueron sellados inmediatamente después de su esterilización, mientras que el tercero fue sellado 24 hs después de su esterilización tiempo en el cual permaneció en el área estéril.

Los resultados de la prueba de esterilidad fue satisfactoria en todos ellos.

Los resultados de las valoraciones del óxido de etileno-residual en jeringas conservadas en bolsa cerrada son los siguientes:

Lote n.º. :	I	II	III
C* máxima obtenida:	21.8	12.8	
C 24hs d.e. **	19.1	9.6	3.2
C 48hs d.e.	12.0	7.3	2.3
C 72hs d.e.	9.1	5.5	1.9
C 96 hs d.e.	6.7	4.2	1.6
C 120hs d.e.	4.8	2.9	1.1

* C = concentración de óxido de etileno en mg/g de plástico.

** d.e. = horas después de la esterilización.

59. El lote III fué expuesto al aire obteniéndose los siguientes resultados:

C* 24 hs a. **	C 48hs a.	C 72hs a.	C 96hs a.	C 120hs a.
1.0	1.3	1.0	0.70	0.54

* C = concentración de óxido de etileno en mg/g de plástico.

** a. = horas de aeración.

60. En los sistemas anteriores se observó que las jeringas expuestas 10 minutos al vacío no presentaban ninguna variación con respecto a las jeringas expuestas al aire, por lo que el lote III se dejó expuesto 24 hs al vacío, obteniéndose

los siguientes resultados:

C 24hs d.v.***	C48hs d.v.	C72hs d.v.	C96hs d.v.	C 120hs d.v.
1.60	0.97	0.60	0.39	0.21

*** d.v. = horas después de la exposición al vacío.

70. Constante de velocidad de liberación:

Se observó que al graficar el logaritmo de la concentración contra el tiempo, se obtiene una línea recta, por lo tanto, la velocidad de liberación sigue, aparentemente, una cinética de primer orden.

Las constantes obtenidas para jeringas conservadas en bolsa cerrada son las siguientes: Ver gráficas núm. 6 y 7.

Lote núm. :	I	II	III
K :	0.0118 hs^{-1}	0.0117 hs^{-1}	0.0110 hs^{-1}

Lote III.

K para jeringas expuestas al aire : 0.0146 hs^{-1}

K para jeringas expuestas al vacío : 0.0197 hs^{-1}

So. Con respecto a la concentración mínima considerada --- aún como tóxica, los distintos investigadores no se han puesto de acuerdo en una concentración determinada, y los valores quedan para la misma fluctúan entre 10 y 1500 partes por millón.

En base a esto, si tomamos un valor medio entre éstos límites para la concentración mínima considerada aún como tóxica, - se puede calcular el tiempo en el cual se alcanza dicha concentración aplicando la fórmula para la cinética de liberación co-

responsiente a una ecuación de primer orden. De esta manera -
obtenemos los siguientes resultados:

Para tapón gsterero conservado en bolsa cerrada:

Número de lote:	I	II	III	IV
Tiempo en horas:	121.63	115.20	102.83	118.0

Lote IV expuesto al aire. tiempo en horas: 71.32

Lote IV expuesto al vacío. tiempo en horas: 67.52

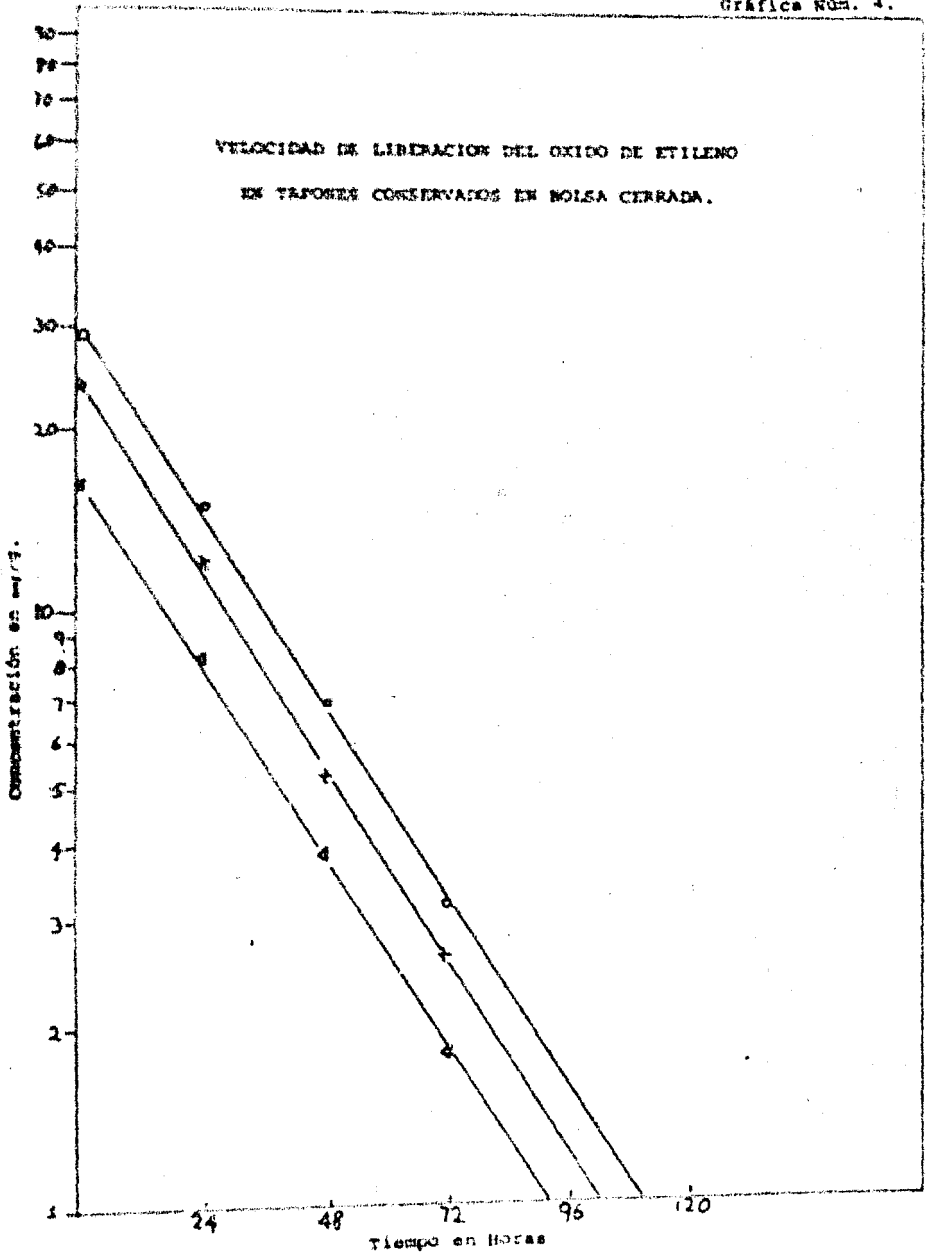
Para jeringa desechable conservada en bolsa cerrada:

Número de lote:	I	II	III
Tiempo en horas:	290.46	244.72	148.1

Lote III expuesto al aire. tiempo en horas: 126.87

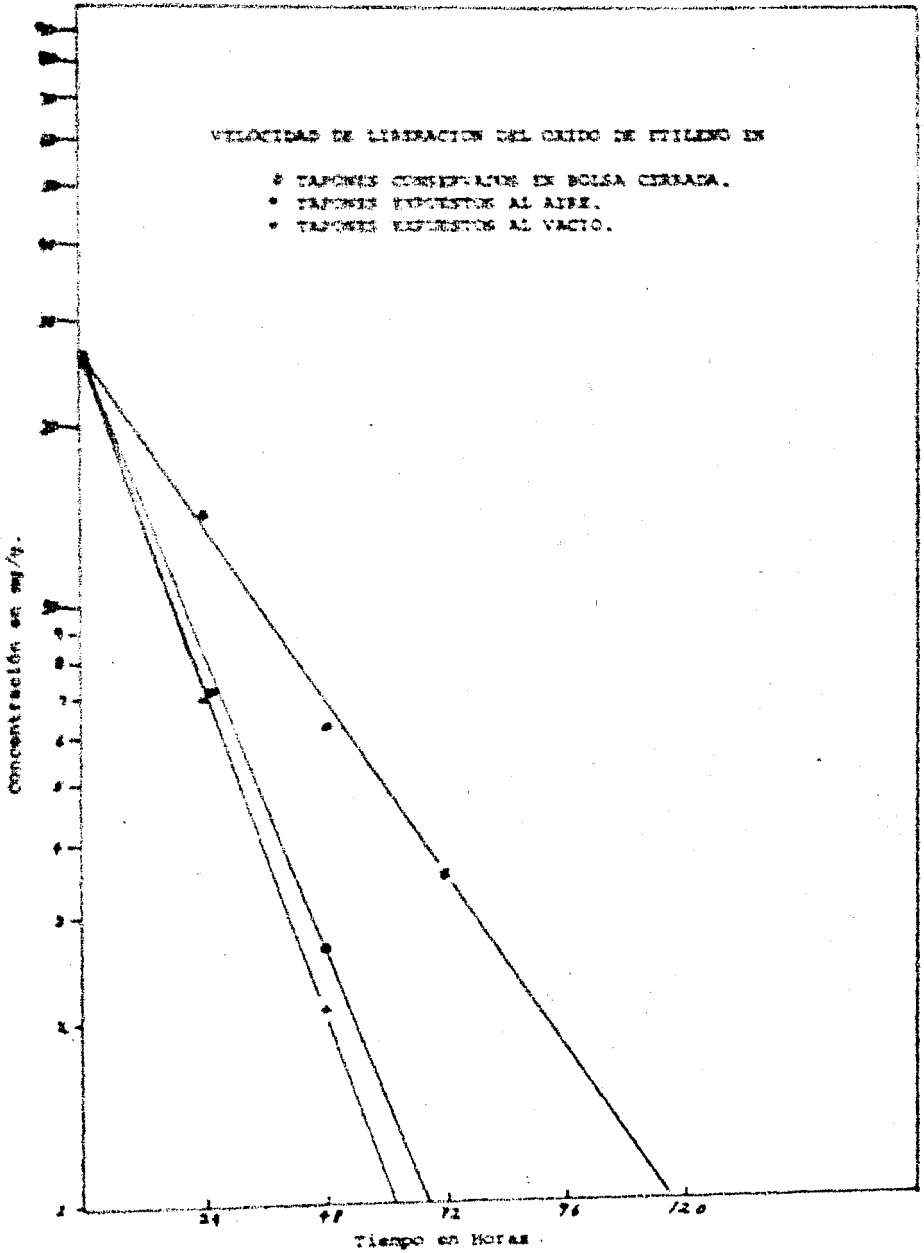
Lote III expuesto al vacío. tiempo en horas: 86.52

Como se observa, este tiempo depende de la concentración -
inicial remanente de óxido de etileno en el material esteriliza-
do, y de las características del material mismo, así como de --
las variaciones propias del sistema. Sin embargo, el tiempo en-
el cual se alcanza dicha concentración considerada aún como tó-
xica, puede calcularse en cualquier caso en función de la cons-
tante de velocidad de liberación.

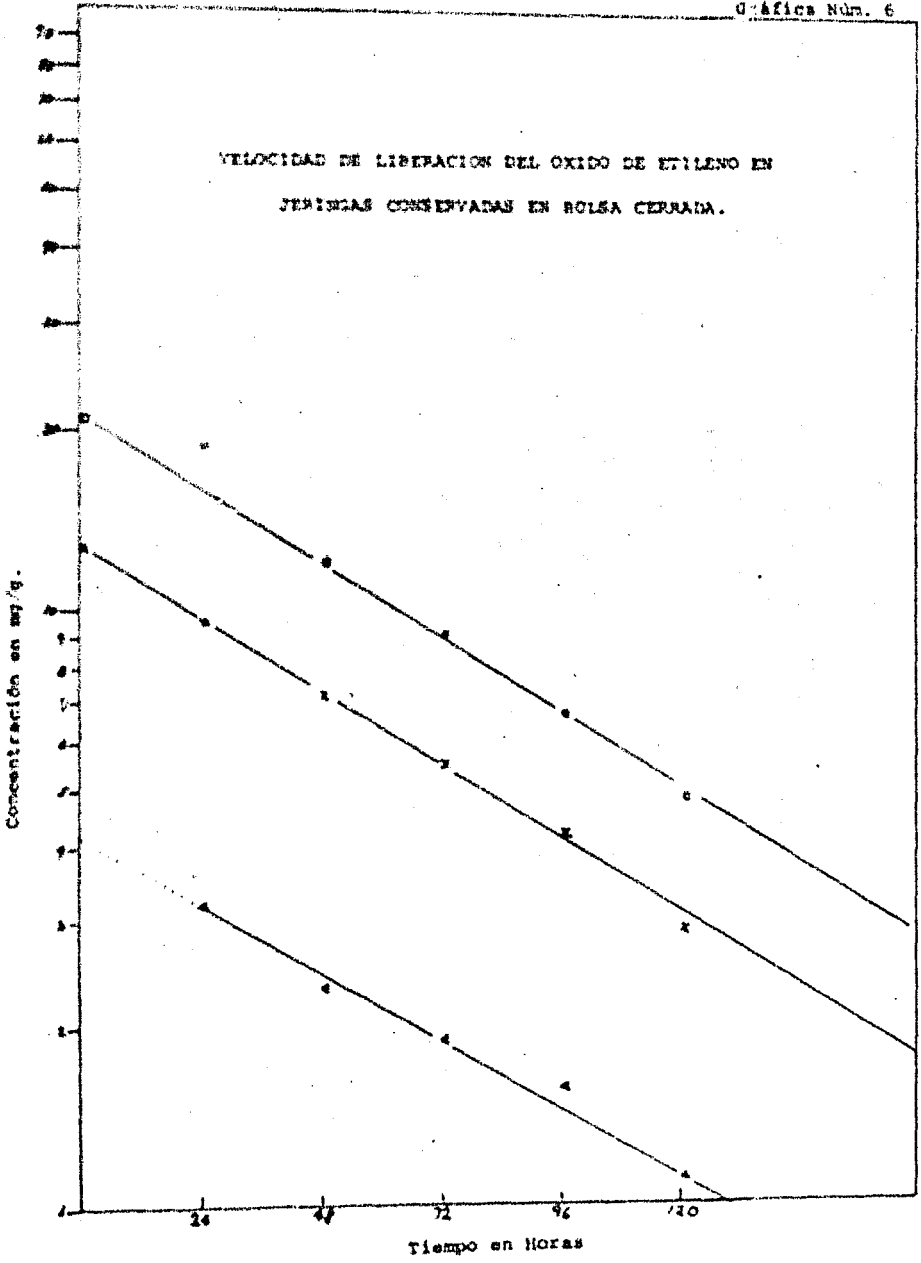


VELOCIDAD DE LIBERACION DEL GAS DE ETILENO EN

- TAPONES CONSERVADOS EN BOLSA CERRADA.
- TAPONES EXPOSTOS AL AIRE.
- TAPONES EXPOSTOS AL VACIO.

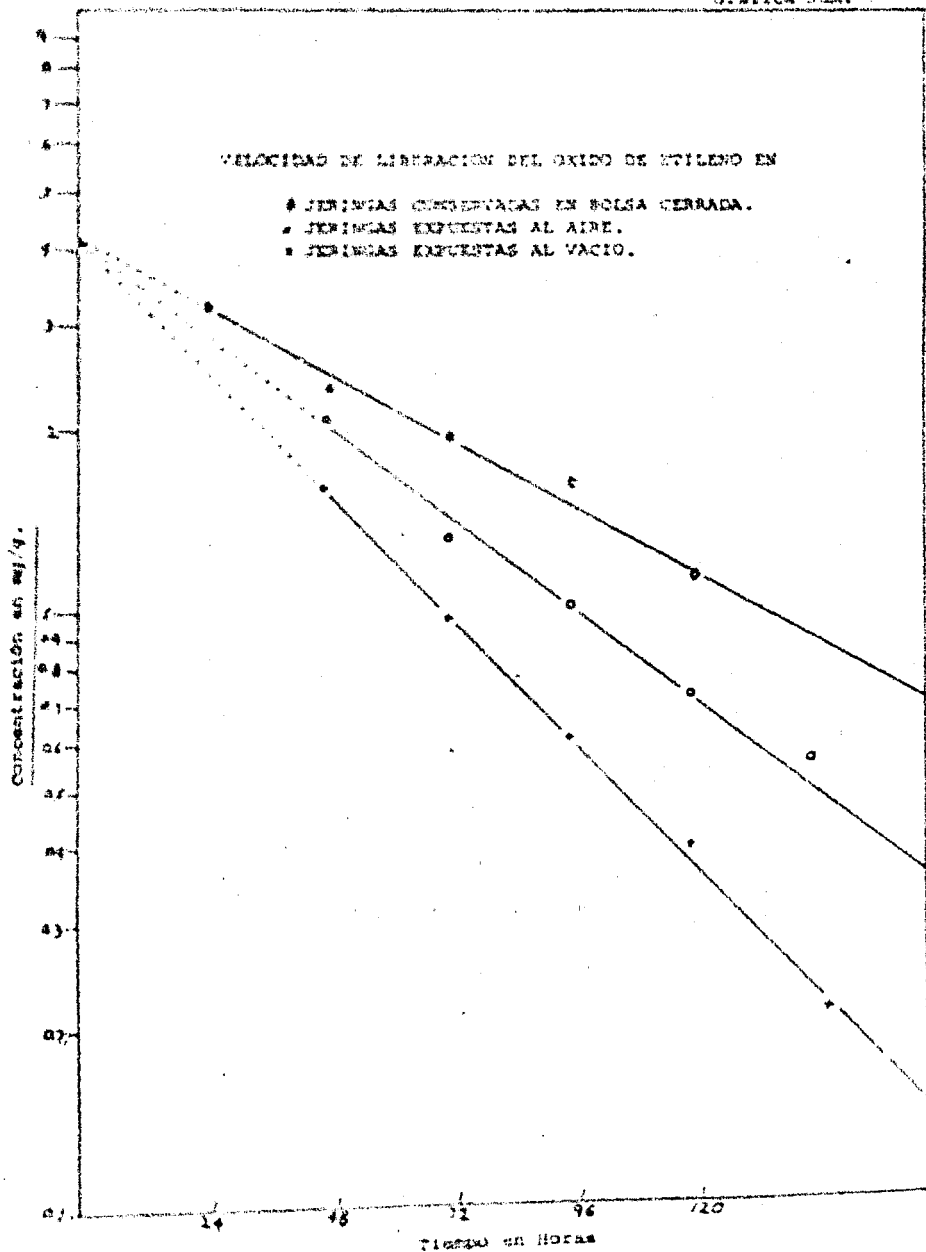


VELOCIDAD DE LIBERACION DEL OXIDO DE ETILENO EN
JERINGAS CONSERVADAS EN BOLSA CERRADA.



VELOCIDAD DE LIBERACION DEL OXIDO DE ETILENO EN

- JERINGAS CONSERVADAS EN BOLSA CERRADA.
- JERINGAS EXPUESTAS AL AIRE.
- JERINGAS EXPUESTAS AL VACIO.



CAPITULO VI

CONCLUSIONES

1. Se demostró según resultados, que la velocidad de liberación del óxido de etileno en el material plástico aumenta en el siguiente orden:

- a) Material conservado en bolsa cerrada
- b) Material expuesto al aire.
- c) Material expuesto al vacío.

2. La cantidad de óxido de etileno retenida y la velocidad de liberación de la misma dependen de las características mismas del plástico. Así, se observa que en tapón gotero se alcanzaron concentraciones más altas que en jeringa desechable, sin embargo, la velocidad de liberación fue mayor en el tapón-gotero que en la jeringa desechable.

3. De acuerdo con los datos obtenidos del tiempo en el cual se alcanza la concentración mínima considerada aún como tóxica, podría decirse que la concentración remanente no presenta un grave peligro de toxicidad ya que esta concentración desaparece en un tiempo relativamente corto, tiempo en el cual se tiene en "cuarentena" mientras tanto se realizan las pruebas de esterilidad correspondientes.

CAPITULO VII:

BIBLIOGRAFIA

1. Gustz. Ann. 119, 125 (1959).
2. Courter, McCurney. Patente americana núm. 2, 960, 511 ----
(1960 para Shell Oil Co.)
3. Phillips y Kaye. Am. J. Hyg., 50, 270-306 (1949).
4. Yesair y Williams. Food Research, 7, 118 (1942).
5. Shelton, Phaff, Wraak y Fisher. Foods Inds. 18, 23, 174, --
118 (1946).
6. Griffith y Hall. patentes americanas 2, 189, 947 :
2, 189, 948; y 2, 189, 949. (1943 para Laboratorios Gri---
ffith, Inc.).
7. Roberts, Allison, Prickett y Riddle. J. Bact., 45, 40 (1943).
8. Hansen y Snyder. Phytopathology, 37, 169 (1947).
9. Cotton y Young, Proc. Entomol. Soc., 31, 97-102. (1929)
10. Domínguez, Asociación Farmacéutica Mexicana Vol. I No. I -
pág. 37 (1966).
11. Yuldashov, Biol. Beistvie Dig. Khimie Atmos. Zagryaznenii
1967 No. 10. 54-64.
12. Hollingsworth, Rowe, Owen, McCallister, Spencer. Arch. Ind.
Health, 11, 217 (1956).
13. Hirose, Goldstein, Bailey., J. Thoracic Cardiovas. Surg., -
45, 245 (1953).

14. Clarke, Davidson, Johnston. Australian South New Zealand. *J. Surv.*, 16, 33 (1968).
15. Bruce y Moore. *Brit. J. Ind. Med.*, 12, 169 (1955).
16. Smith. *Anal. Chem.*, 37, 1172 (1965).
17. Bain y Weinstein. "Effect of Type of Culture Tubes on the Mixed Leucocyte Reaction". Reportado al Medical Research Council de Canadá para otorgar M.B.F. 1964, 1967.
18. Gunther. *Anal. Chem.*, 27, 1835c (1954).
19. Critchfield y Johnson. *Anal. Chem.*, 29, 797 (1957).
20. Lambert, y Neish. *Can. J. Res.*, 780, 83 (1950).
21. Behman. *Anal. Chem. Acta* 29, 129 (1963).
22. Sawicki, Stanley y Pfaff. *J. Ibid.*, 28, 156 (1963).
23. Adler. *J. Pharm. Sci.*, 54, 735 (1965).
24. Claesson. *Arkiv. Kemi, Mineral. Geol.*, 23 A, No. 1, (1946).
25. Martin y Synge. *Biochem. J.*, 35, 1358 (1941).
26. Turner. *Natl. petroleum News*, 15 B - 244 (1943).
27. James y Martin. *Biochem. J.*, 50, 679 (1952).
28. McHair y Bonelli. *Basic Gas Chromatography*. Varian Aerograph; Ed. Consolidated Printers, California. (1965).
29. Littlewood. *Gas Chromatography*. Ed. Academic Press, 2da. edición. New York y Londres. 1970.
30. Horrocks. *ibid.*, III. *Gas Chromatography*. *Techniques of Organic Chemistry*, vol. XIII. Ed. John Wiley & Sons, 1964.
31. Nachman, Spierman y Fehling. *The Theory and Practice of*

- Industrial Pharmacy. Ed. Lea & Febiger, Filadelfia 1970.
cap. 21 Págs. 669-710.
12. Nava Posa María del Carmen. Monografía sobre "El óxido de -
Etileno en la esterilización" Tesis. 1971.



QUÍMICO