

===== INSTITUTO DE ESPAÑA =====
REAL ACADEMIA DE FARMACIA

PLASTICOS EN FARMACIA

POR EL

EXCMO. SR. PROF. DR. D. ELISEO GASTON DE IRIARTE
Y SANCHIZ

DISCURSO LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 6 DE FEBRERO DE 1975
PARA SU INGRESO COMO ACADEMICO DE NÚMERO
Y CONTESTACIÓN POR EL

EXCMO. SR. PROF. DR. D. FLORENCIO BUSTINZA LACHIONDO



MADRID, 1975

PLASTICOS EN FARMACIA

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL
EXCMO. SR. PROF. DR. D. ELISEO
GASTÓN DE IRIARTE Y SANCHÍZ, EN
LA SESIÓN PÚBLICA CELEBRADA.
PARA TOMAR POSESIÓN DE LA PLAZA.
DE ACADEMICO DE NÚMERO DE LA
REAL ACADEMIA DE FARMACIA, EL
DÍA 6 DE FEBRERO DE 1975.

Excmo. Sr. Presidente,

Excmos Académicos,

Señoras y Señores.

Hace 39 años que en la calle de Santa Clara, antigua sede de la Academia Nacional de Farmacia, leí mi discurso de ingreso que versó sobre «La acción hipoglucemiante de la *Cinara scolymus*».

Fácil ha de ser comprender la emoción que he de sentir en este momento, al levantarme para dar lectura a este discurso de ingreso, por así exigirlo el Reglamento de esta Corporación. Pero todos los Académicos electos, desde el acto condición en que consiste nuestro nombramiento como tal, sabemos la obligación de realizarlo.

Sean mis primeras palabras para expresar mi agradecimiento a los Académicos que con benevolencia me habéis dado acogida, más por ésta que por méritos que en mí puedan concurrir.

Estos méritos, que más que míos son de los alumnos y de los colaboradores que con su estímulo, sugerencias y labor crítica en todo momento me han prestado su apoyo durante los veinticinco años que he venido regentando una Cátedra en la Universidad española y especialmente, los que en estos últimos cinco años han colaborado en la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

También quiero hacer pública la expresión, por lo que de insólito representa en los momentos en que vivimos, de mi agradecimiento y reconocimiento, al Excmo. Prof. Dr. D. Federico Mayor Zaragoza, al pedir al Sr. Director de la Academia que retirase su candidatura para esta vacante, al enterarse que había sido yo presentado para la misma, con lo que me daba pruebas de la amistad y compañerismo que me tiene.

No puedo continuar esta introducción sin dedicar un recuerdo por encontrarme precisamente en esta casa, a cuatro de mis maestros; que hicieron despertar en mí la vocación por la Microbiología. Todos habéis adivinado que me refiero en primer lugar, a D. Francisco Castro Pascual, primer Catedrático de Microbiología, preparación de sueros y vacunas de la Universidad española, ya que en aquella época era, la única Cátedra con este título.

A D. Lorenzo Vilas, con quien desempeñé una importante etapa de mi vida docente, como asimismo el P of. Dr. D. Antonio Ruiz Falcó, que me enseñó desde coger el asa de platino hasta todo cuanto. fui capaz de aprender de él.

Y a Gregorio Marañón, del que aprendí, sobre todas las cosas, su humanidad; hombre de bien y maestro incomparable y que fue el que me indujo, con el objeto de completar mis enseñanzas de Farmacia, hacer la carrera ,de Medicina. Con él estuve desde que estudiaba segundo año de la licenciatura de Farmacia, allá por el año 28 hasta el 49 en que me trasladé a Barcelona.

Durante estos veintiún años de estar al lado de Marañón fue el aprendizaje directo en todo, en su decir, en su hacer, ejemplo imborrable que dejó una huella imperecedera en mí.

Sé que por muchas disculpas que os pida, nunca me perdonaré el haber dispuesto de vuestros minutos sin merecer esta atención. Y he' aquí al hombre reo de sus culpas sumido en la emoción del acto.

Pero aún temo más que a vuestra presencia, a los muros de la sala. En ellos palpitan conferencias magistrales, y tengo en convencimiento de que en las paredes se alberga más ciencia que en mi cerebro; ellas, con su aprendizaje de viva voz al escuchar las palabras de aquellos maestros, podrían contaros cosas de más sustancia de las que yo voy a deciros al dirigirme hoy ante las máximas autoridades académicas, representantes del saber y la ciencia farmacéutica, a cuantos asistís y especialmente a la juventud que mera con su presencia y en la que hemos de poner toda nuestras esperanza, ya que lo que la caracteriza es su noble deseo de saber.

Esta elección para ocupar la vacante de uno de mis primeros maestros en este edificio, mi querido amigo el Prof. Dr. D. Ramón Portillo Moya-Angeler (q . e. p. d.), es él, la vez satisfacción por el honor que para mí supone, independientemente del de Académico, el

poder ostentar la medalla número 24 y el sillón que ocupó durante tantos años. Pero es que además me unió con él y todos sus familiares una amistad entrañable por mi especialización como analista clínico, que me hizo poderle tratar con una intimidad aún mucho mayor. Consecuencia de ello fue comprender, sobre todas las cualidades que a él le adornaban, la que yo creo que más valor tenían que era su humanidad y el concepto de la amistad. Durante los veintiún años en que por regentar la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Farmacia de Barcelona, tuve mi residencia fijada en aquella capital, salvo rarísimas ocasiones en mis viajes a Madrid, nunca dejé de hacerle una visita para poder corresponder al afecto y cariño que en todas ocasiones me demostró.

Si bien, ahora no puedo exponer su tan importante *curriculum vitae*, no puedo dejar de mencionar lo más destacado del mismo.

Ramón Portillo, Doctor en Farmacia, Catedrático de Técnica Física y Físicoquímica de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, nació en Águilas (Murcia) el día 18 de febrero de 1899.

Obtuvo premio extraordinario en la Licenciatura y el Doctorado de Farmacia en la Universidad de Madrid; Profesor Encargado de la Cátedra de Técnica Física de la Facultad de Farmacia de Madrid, desde octubre de 1939 a noviembre de 1940.

Catedrático de la asignatura de Técnica Física aplicada, en dicha Facultad, nombrado por oposición con fecha 25 de noviembre del 40 y de Físicoquímica aplicada en el plan de estudios vigente, al desaparecer de éste aquellas enseñanzas.

Así mismo, Ramón Portillo fue Profesor auxiliar de la asignatura, de Técnica Física de la misma Facultad desde abril de 1927 a octubre de 1939, siendo durante ocho años encargado de un grupo de dicha asignatura, que fue precisamente cuando yo lo tuve de maestro.

Portillo fue organizador de los primeros cursos de Óptica oftálmica y acústica audiométrica (para postgraduados en Farmacia, desde 1952 a 1960).

Fue Catedrático Secretario de la Facultad de Farmacia de Madrid, desde noviembre de 1951 a octubre de 1958. Premio del Real Colegio Farmacéutico de Madrid, por su trabajo *estudio de los compuestos orgánicos del bismuto y sus aplicaciones en la terapéutica (1923)*.

Asimismo, fue Miembro de Número de esta *Real Academia de*

Farmacia (Instituto de España) desde su constitución, por pertenecer a su predecesora la *Academia Nacional de Farmacia*, en la que ingresó el 25 de mayo de 1936.

Miembro de la Real Sociedad Española de Física y Química desde 1920, habiendo sido Vicepresidente.

Miembro de la que fue Sociedad Española de Bromatología desde su fundación, como asimismo de la Sociedad Española de Historia de la Farmacia, habiendo sido socio fundador de la misma.

Miembro de la Polarographic Society de Londres desde 1963.

Fue Catedrático invitado de honor por la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima; Visitante invitado por la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Luis Gonzaga (Perú).

Portillo, en su labor investigadora no sólo en España, en donde trabajó en la Sección de Físicoquímica de la extinguida Junta de Ampliación de Estudios con los Profesores Moles y Batuecas en el Laboratorio de Análisis Clínicos con el gran maestro D. José Casares principalmente, sino también en el Instituto de Físicoquímica de la Universidad de Munich, bajo la dirección del Profesor K. Fajans, fundamentalmente en espectrofotometría.

Como Jefe de la Sección del Instituto Químico «Alonso Barba» del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, desde su reorganización.

Como Jefe del Departamento de Físicoquímica de la Universidad de Bonn.

Dirigió más de diez tesis doctorales. Tuvo numerosas pensiones y ayudas a la investigación, así como bolsas de viajes para asistir a la mayoría de los Congresos Internacionales de su especialidad.

Organizó numerosos congresos y el número de conferencias tanto en España como en el extranjero, se hace imposible de citar en este resumen biográfico.

Asimismo, son más de 58 los trabajos por él publicados. Por último, cabe citar que mantuvo relaciones científicas con los principales centros extranjeros de investigación Físicoquímica, que tuvieron una trascendencia internacional extraordinaria.

No puedo dejar en este acto de dedicar un recuerdo a Barcelona. Esa Barcelona que abre sus brazos al puerto por un lado y se yergue, recia y serena, en la Montaña Santa de Montserrat. En ella hice

la mayor parte de mis trabajos gracias a los tan buenos colaboradores que tuve durante esa época de mi vida.

Y no podría terminar esta introducción sin expresar mi agradecimiento a la Junta Directiva de esta Real Corporación, por haber designado para la contestación a este Discurso al Excmo. Sr. Académico Numerario Prof. Dr. D. Florencia Bustinza Lachiondo, como a él mismo por su aceptación.

No podría haber más honor para mí, entre los muchos que hoy estoy recibiendo, que el ser contestado por un maestro con tan alta categoría decente, e investigadora y amigo desde hace tantos años.

El primer problema que se plantea a cualquiera que se vea obligado a una disertación, es elegir adecuadamente el tema a desarrollar y más dada la heterogeneidad y máxima altura científica e intelectual de esta Corporación y de un público tan cualificado como al que hoy me estoy dirigiendo. He creído que era mi obligación exponer un tema que, siendo de la especialidad que cultivo, pueda tener interés para cuantos me escuchan.

Son legiones de investigadores las que, desde todos los rincones del mundo, se desvelan por tratar de vencer al dolor y a la enfermedad que unos agentes microscópicos infligen a la Humanidad. Junto a ella, porque se puede decir que desde que existe la vida y a todo lo largo de la Historia, en un momento u otro todos los seres han tenido que padecer un proceso infeccioso; y he aquí por lo que dada la peligrosidad y de la posible transmisión de enfermedades infecciosas que entraña la permeabilidad de los envases de plástico en los productos terapéuticos, como asimismo en los alimentarios, hemos visto, en nuestra modesta experiencia personal que tenía gran interés el control de los referidos envases, ya que hemos podido observar en un tanto por ciento suficientemente alto la permeabilidad de los mismos a los agentes bacterianos y víricos.

INTRODUCCIÓN

Ningún material ha recibido tanta atención, encontrado tantas aplicaciones y presentado tantos problemas, como el grupo de sustancias sintéticas conocido con el nombre genérico de «plásticos» o «materiales plásticos». Desde los ensayos de Bracannot en el año 1833

hasta 1868 en que J. Wesley Myot (1) obtuvo la síntesis del celuloide, no pasa a ser el plástico una mera curiosidad de laboratorio; a partir de entonces y viendo las posibilidades industriales del celuloide sobre las sustancias de procedencia natural, la atención de numerosos investigadores y el interés de grandes empresas se dirigió por este nuevo "camino, con la ilusión de vastas perspectivas.

En 1909, el Dr. L. H. Baekerland (2) obtenía por síntesis un nuevo plástico, al que en honor a su descubridor se llamó «baquelita», marcando con ello un nuevo e importante jalón en el incipiente campo de los plásticos. Transcurrieron los años 20 y 30, durante los cuales, de forma pausada pero constante se iba progresando -siendo cada descubrimiento una historia interesante y llena de circunstancias anecdóticas-, ya que la industria, intuyendo claramente las posibilidades que se le ofrecían, confiaba en que parte de sus problemas serían solucionados por la síntesis de un nuevo plástico.

La verdadera eclosión de la era de los plásticos empieza en los años de la segunda Guerra Mundial, cuando en ambos bandos contendientes, surgió la necesidad urgente de encontrar nuevos materiales bélicos esta «carrera de los plásticos» ha llegado en el momento actual a influir tan profundamente en todas las ramas de la Industria, que dichas sustancias constituyen una parte vital de la misma.

La Industria Farmacéutica no podía permanecer al margen de las posibilidades que le ofrecían los materiales plásticos, y los ha ido incorporando principalmente como materiales de acondicionamiento, ya que resuelven ventajosamente varios problemas inherentes a los materiales clásicos. En un principio se creyó que los plásticos eran inertes, pero pronto se averiguó que no era así, se solicitó información y guía de las distintas ramas de la Industria de los Plásticos con objeto de seleccionar los materiales que debían dar como resultado una calidad idéntica a los «materiales clásicos». Pero sus aplicaciones en Farmacia requerían estudios especiales que no habían sido realizados por la Industria de los Plásticos y que debía recaer en la investigación farmacéutica. Siendo las exigencias de esta industria tan estrictas, pronto se elaboró una cierta reglamentación que dio las normas a considerar antes de emplear un plástico para cualquier uso farmacéutico (3-5), y las más adelantadas Farmacopeas iniciaron estudios sobre la reglamentación. Como las propiedades derivadas de la naturaleza propia del plástico son tan esperanzadoras (6), los investigadores de

todos los países, lejos de desanimarse frente a los primeros problemas planteados, siguieron en su empeño de solucionarlos (7-47). Fue E. Lang (48), quien expuso los puntos a estudiar antes de considerar .a un plástico como de aceptación farmacéutica; basándose en ellos, .la investigación de los materiales plásticos se lleva a cabo desde los .aspectos Químico, Físico-Químico, Biológico y Microbiológico.

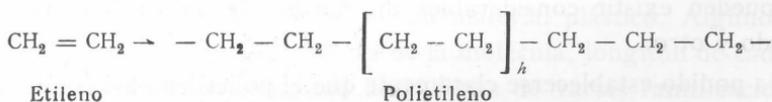
En el momento actual, una demostración de importancia de los plásticos es haber sido otorgado el Premio Nobel de Química en el presente año a Paul J. Flory por sus estudios fundamentales sobre la Química-física de poliamidas y fibras plásticas.

MATERIALES PLÁSTICOS

Entre la gran diversidad de materiales plásticos, los que más directamente podemos considerar como útiles de aplicación y uso farmacéutico podemos citar: Polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, poliestireno, metacrilatos, policarbamato, Nylon, celulosas y siliconas.

Polietileno

El polietileno, tal como refleja su nombre, se trata de una cadena polímera formada por el monómero etileno:



Según el proceso de síntesis y la presencia de uno u otro catalizador, pueden obtenerse gran variedad de polietilenos. No obstante, los polietilenos pueden clasificarse en tres grupos generales, considerando únicamente la densidad del material polímero:

- a) Baja densidad o elevada presión.
- b) Mediana densidad.
- c) Elevada densidad o baja presión.

Poca información puede darse acerca de la estructura del polietileno por medio de simples métodos químicos, aparte de explicar la estructura empírica $(\text{CH}_2)_n$. Se están utilizando y han sido ya utilizados. varios métodos físicos de análisis al objeto de describir su estructura. Se sabe, por ejemplo, que la molécula polímera puede tener de 800 a 100.000 átomos de carbono, principalmente en una estructura de cadena recta. Durante los primeros tiempos del polietileno se creía que cada molécula tenía un grupo terminal de etileno y que existían uno o dos grupos metílicos en cada molécula. Con la mejora realizada en análisis instrumental, se observó que el modelo original de polímero era un error y que el polímero contenía cadenas ramificadas, un número de grupos metílicos (aproximadamente dos o tres por 100 grupos de CH_2), varios tipos de cuerpos no saturados y varios puntos polares en forma de grupos carbonilos.

Al igual que con la mayor parte de los polímeros, el tamaño del polímero desempeña un papel muy importante en las propiedades físicas y mecánicas del material plástico acabado. Por el contrario, de los compuestos químicos puros, el polietileno al igual que los otros plásticos, no tiene un tamaño molecular exacto, sino más bien una distribución de tamaños moleculares. Por tanto, es imposible asignar un peso molecular exacto a un polietileno en particular, y cualquier valor que se le conceda es resultado de una valoración general. Debido a que existen grandes problemas en la determinación del peso molecular de los polímeros elevados, en la práctica normal se utilizan varios métodos para expresar el peso molecular y debe tenerse en cuenta que pueden existir considerables diferencias de valoración entre un método y otro.

Ha podido establecerse claramente que el polietileno así como otros plástico, tienen en esencia des zonas de estructura a través del material: una zona cristalizada y una zona amorfa.

La cristalización tiene lugar cuando las cadenas de polímeros se orienta (paralelamente) en una configuración más compacta. En una determinada muestra de polietileno, estas regiones compactas de polímeros o cristalizaciones se hallan dispersas por toda la zona amorfa del material. La cantidad de polímero cristalino en estructuras amorfas de polietileno imparten varias propiedades físicas al polietileno. Por ejemplo la densidad, por medio de los rayos X, de la zona cristalina

indica una densidad del 1,00, mientras que en la zona amorfa, la densidad de 0,76 a 0,85 ha sido comprobada. El polietileno normal tiene aproximadamente un 60 por 100 de estructura cristalina, mientras que el polietileno de elevada densidad tiene un contenido mucho mayor de cristalizaciones.

Bunn ha estudiado las zonas cristalinas del polietileno, encontrando que una célula unidad tiene una estructura ortorrómbica con $a = 7,40 \text{ \AA}$, $b = 4,93 \text{ \AA}$ y $c = 2,53 \text{ \AA}$. Las cristalizaciones no son partes separadas como puede darse en los metales, sino una cadena que *compone las cristalizaciones posa a través de una o más zonas amorfas*.

Muestras delgadas de polietileno son transparentes o translúcidas; mientras que muestras más gruesas son de una apariencia opaca. La opacidad se debe a la dispersión de luz que se creía era debido a las cristalizaciones individuales en la muestra, pero se sabe que el fenómeno de la opacidad se debe a unidades estructurales más grandes que una cristalización. Estas mayores unidades forman una esfera que tiene lugar como consecuencia del ordenamiento de un número de pequeñas cristalizaciones formando una zona radial distinguibles observables desde un punto central.

Se han estudiado muchos métodos para evaluar la estructura de cristal: distribución, espectroscopia de los polímeros. Probablemente las técnicas útiles son las de rayos X, infrarrojos, densidad, resonancia nuclear magnética y estudios microscópicos electrónicos. Parece ser que un número de factores alterarán la relación componente de cristalino a componente amorfo en un material plástico. Algunos de estos factores son: a) la estructura de la molécula, longitud de cadena, grado de ramificación, longitud de cadenas de varias ramificaciones; grado de no saturación, presencia de otros constituyentes, etc.; b) las temperaturas, y e) tratamiento mecánico (grabando o estirando el material plástico).

El grado de cristalización del polietileno sirve de guía para ciertas aplicaciones. Por ejemplo, gracias a la experiencia se ha averiguado que cuando la cristalización de la materia se incrementa, aumenta la rigidez, la dureza de superficie y la permeabilidad y dureza de la *película* disminuyen.

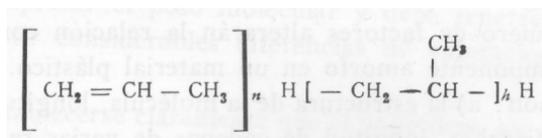
Por lo que se ha dicho, debe quedar bien claro que la selección de

un polietileno particular para una aplicación específica requiere mucho trabajo y es recomendable no sucumbir al uso de uno o dos parámetros al definir la calidad del polietileno. Un usuario prudente debería definir su propio polietileno por medio de un número de parámetros incluyendo detalles importantes tales como densidad, *índice de fundición*, distribución del peso molecular, estructura de la cadena y ramificaciones. El usuario debería también poseer una historia del plástico completa con la pertinente y detallada información de aditivos que han sido añadidos directamente o que han sido introducidos durante el proceso de fabricación.

La lista de aplicaciones del polietileno es limitada. En la práctica farmacéutica se está utilizando mucho este material para envases, tales como botellas, material de empaquetado, tubos, jeringas y otras unidades para la administración de sangre y drogas o para la recogida de fluidos del cuerpo humano. El recubrimiento con polietileno, de superficies se ha extendido para muchos usos que no podían ser anticipados hace unos años.

Polipropileno

En 1954 el Prof. Natta, del Instituto de Química Industrial, del Politécnico de Milán, introdujo un nuevo material plástico, que sintetizó mediante una polimerización estereoespecífica del propileno.



Este nuevo material, el polipropileno, que en pocas años, se ha situado como uno de los más utilizados, debido a las ventajas que presenta sobre el polietileno, abrió además a los científicos dedicados al estudio de los materiales plásticos, un nuevo campo, el de los estereopolímeros, de grandes posibilidades superiores incluso a las de los materiales convencionales.

El uso comercial del polipropileno comenzó en 1958, y en 1961 había llegado a un montante de cifras de negocio que alcanzaba los 500 millones de dólares.

El polipropileno, es incoloro e inodoro, con una densidad de 0,90 a 0,91, lo que hace de este material que sea uno de los plásticos más ligeros que se conocen. Las propiedades físicas del polipropileno, están en relación directa con su estructura molecular y posición geométrica de los constituyentes de la cadena.

Son posibles dos tipos de polipropileno, el primero de ellos se denomina polímero atáctico y el segundo, isotáctico, aunque es necesario definir o al menos dejar entrever otro término, que es la tacticidad para comprender el sentido de los dos tipos de polipropileno. Si un polímero está compuesto de moléculas cuyas unidades básicas siguen una misma configuración espacial, se denomina a esta situación tacticidad.

El polímero atáctico es, por tanto, una estructura polimérica que no presenta ninguna tacticidad, e isotáctico será, pues, el polímero que sus partes moleculares se orienten en el espacio, de la misma forma y manera para cada unidad del polímero, o sea, el monómero.

Es necesario, además, introducir también aún otro término, para comprender la estructura del polipropileno, es decir, el vocablo sindiotáctico, el cual se refiere a una estructura en la cual el grupo metílico alterna arriba y abajo con periodicidad regular.

En un polipropileno isotáctico, la cadena forma un espiral de tres unidades de propileno, permitiendo mediante tal espiral, la interposición de dos o más polímeros en segmentos fuertes que a su vez incrementan claramente la estructura cristalina del polipropileno.

Es posible preparar polipropilenos isotácticos del 100 por 100, aunque la mayor parte de las muestras comerciales no son nunca tan elevadas. Por regla general, a medida que se va incrementando la tacticidad, se incrementa la cristalización, pero esta relación no guarda ninguna correlación numérica definible.

Como en el polietileno, influyen diversos factores en la cristalización, uno de los cuales es el calor; por ello, tal factor debería servir de base antes de designar el polipropileno para uno u otro uso específico.

El grado de cristalización, el tamaño y forma de los cristales individuales, afecta altamente las propiedades físicas de cualquier material plástico. Se ha podido determinar inequívocamente que pequeños cristales cansan menores puntos de tensión en el material. El tamaño de

un cristal en el polipropileno es aproximadamente de 150 Å de diámetro y de 50 a 60 Å de grosor. Estos cristales a veces forman agregados mayores, denominados esferulitos, ya que pueden y de hecho lo hacen, debilitar puntos en el plástico y a su vez provocar la aparición de grietas o cortes.

Para la determinación del peso molecular del polipropileno, se utilizan los métodos habituales, aunque tales técnicas, en el caso del polipropileno pueden llevar a veces a errores considerables. La medida de la viscosidad, se muestra como una de las más útiles en la determinación del peso molecular.

Como es fácil preveer, para una estructura que posea moléculas, que contengan hidrógeno en carbonos terciarios, el polipropileno es mucho más sensible a la oxidación que los polietilenos, es por ello que la edición de antioxidante es necesaria para mantener la estabilidad del producto.

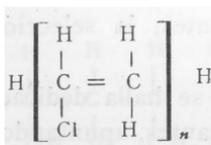
El polipropileno es bastante resistente a la agresión química y los productos fabricados con tal materia pueden además ser introducidos repetidamente en autoclave y aplicables el proceso de esterilización, sin sufrir daños importantes.

Actualmente se utiliza el polipropileno para películas, botellas, frascos, artículos domésticos, maquinaria industrial, etc... En Farmacia está siendo utilizado principalmente como material de acondicionamiento (frascos, cajas, botellas) y jeringas, vasos y demás artículos de uso sanitario.

Es necesario indicar que ante la gran diversidad de propiedades; que pueden presentar los distintos polipropilenos, no debe creerse en el proceso particular de la aplicación de uno de ellos, ya que no significa que las cualidades negativas que se hubieren apreciado se den, en toda la amplia gama de polipropileno.

Cloruro de polivinilo

Uno de los plásticos más discutidos es sin duda el cloruro de polivinilo (PVC), constituido por la unidad esencial de cloruro de vinilo ($\text{CHCl}=\text{CH}_2$), monómero que se repite n veces.



La estructura más sencilla del PV,C se presenta con átomos de cloro dispuestos de forma alterna, de modo que las unidades se repitan: a una distancia de 5 Å. Debido a que su estructura revela la presencia de átomos de carbono asimétrico puede imaginarse a polímeros isotácticos, pero hasta el momento no se ha obtenido ninguna realización práctica de este tipo de material. Las medidas de viscosidad, así como otros estudios fisicoquímicos revelan pocas probabilidades de que existan ramificaciones en el polímero. Las muestras comerciales de PVC varían en peso molecular de 50.000 a 150.000 y la mayor parte de estas muestras manifiestan una amplia distribución de los pesos moleculares.

El PVC sin modificar es duro y transparente, en general el 60 por 100 de material se halla en estado amorfo y la presencia prolongada de la luz induce una cierta tendencia a la descomposición desprendiendo cloruro de hidrógeno, acelerándose esta reacción por la temperatura y catalizándose por la presencia de trazas de zinc y hierro. Debido a tal sensibilidad es necesario introducir un 1 por 100 a 2 por 100 de un estabilizador al objeto de conseguir un buen material. Todos los tipos de PVC son susceptibles de ataques químicos, por parte de productos orgánicos, tales como: alcoholes, éteres, aromatizantes e hidrocarburos dorados.

Las propiedades únicas del PVC le permiten ser modificado de numerosas maneras, teniendo de este modo un sin fin de utilidades, que no pueden obtenerse de los otros materiales plásticos, con todo ello, el agente modificador más importante del PVC es sin duda el plastificante, que en algunas ocasiones llega a constituir el 70 por 100 del peso total del material acabado.

La segunda Guerra Mundial, estimuló enormemente la producción de PVC para satisfacer las necesidades bélicas, pero fue en la posguerra cuando se alcanzaron sus más brillantes aplicaciones, mediante la utilización de plastificantes adecuados, pero a pesar de que se han realizado muchos estudios sobre los distintos aspectos que in-

fluencias de los plastificantes, la selección de éstos sigue considerándose un arte.

Un estudio de Mellan se halla dedicado exclusivamente al comportamiento de los plastificantes, apuntando en su texto que el término «plastificante» tiene distintas acepciones según el usuario. El nos da una definición muy adecuada: «un plastificante generalmente se define como una sustancia no volátil, de alto punto de ebullición, que no se descompone, y al ser añadido a otro material cambia ciertas propiedades físicas y químicas del mismo».

Una condición general del cloruro de polivinilo, *modificado por la adición de plastificante y de su concentración relativa en la masa total de producto*. Esta diversidad de propiedades físicas, resultantes del uso adecuado del plastificante convierte al PVC en uno de los materiales plásticos de más campo de utilidad.

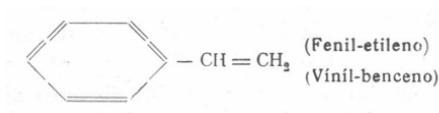
Ni el arte ni la ciencia han encontrado en el campo de los plastificantes uno universal, y se duda de que en realidad pueda llegarse alguna vez a alcanzar este objetivo, más utópico que realizable científicamente.

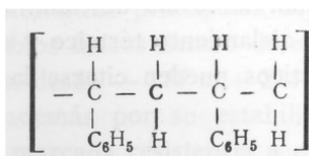
El uso principal de los cloruros de polivinilo, se encuentra en la fabricación de tubo para perfusores o tranfusores, de sangre, medicamentos, líquidos nutritivos, o bien para la recogida de sangre u otras extracciones. También se utilizan para envases flexibles de algunas formas farmacéuticas.

Poliestireno

El poliestireno es uno de los plásticos más antiguos, y su desarrollo fue debido a necesidades bélicas durante la segunda Guerra Mundial. Una de las razones principales que justifican el alto volumen de uso, es su reducido costo por kilo en comparación con similares utilizadas para la misma aplicación.

El poliestireno se forma del monómero estiren o en presencia de un catalizador, sometiendo el conjunto a condiciones adecuadas se puede obtener una larga cadena cuya configuración puede representarse en su forma más sencilla, como:





El propio término de *palies tiren* o indica claramente que el material está compuesto por homopolímeros de estireno, definiéndose al plástico de tal estructura como poliestireno normal o convencional, aunque también se producen otros tipos de poliestireno, como son los modificados y los copolímeros.

El polietileno convencional es duro, amorfo y sólido, con ciertas: propiedades de transparencia. Además es estable a la tensión hasta temperaturas próximas a los 95° C, en cuyo punto empieza a ser maleable, y si la temperatura se incrementa pasa a adquirir una consistencia blanda; no obstante, si se introducen algunas modificaciones en la estructura del poliestireno, se puede aumentar o disminuir: la temperatura de maleabilidad.

La fragilidad del poliestireno convencional, es una característica que puede modificarse mediante combinaciones relativas de polímero, aunque tales mezclas disminuyen algunas propiedades como son la falta de transparencia y su dureza, pero al aumentar el contenido se incrementa también la resistencia al choque, hasta el punto de que este tipo de materiales se les clasifica atendiendo a esta propiedad, en polietirenos de:

Impacto intermedio.

Impacto elevado.

Super impacto.

Los poliestirenos cristalinos pueden ser preparados por estereopolimerización, según los trabajos de Natta, y al igual que el polipropileno pueden obtenerse polímeros isotácticos. El uso comercial de estos estereopolímeros, se halla todavía en fase experimental, y muy poca información práctica hay actualmente disponible para juzgar las ventajas de este material.

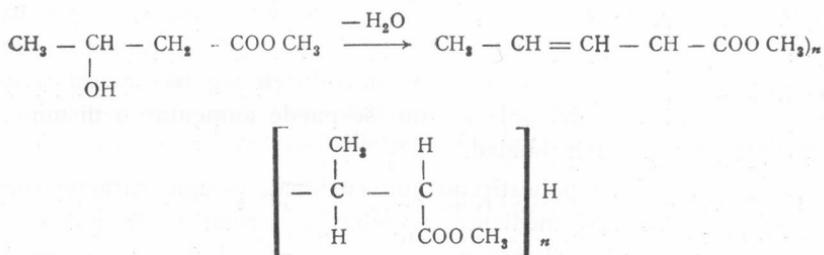
Una de las cualidades del poliestireno, de gran utilidad como material industrial y accesorio de la construcción, es la de poder ser con-

vertido en espuma y tomar la forma deseada. El material resultante es ligero, poroso y gran aislamiento térmico y de choque.

Como usos farmacéuticos pueden citarse las jeringas, envases y tubos.

Metacrilato de metilo

El monómero metacrilato de metilo se obtuvo industrialmente en un principio por deshidratación del éster metílico del ácido hidroxibutírico. Actualmente, el proceso industrial consiste en tratar la cianhidrinacetona con ácido sulfúrico en presencia de titanio en solución; posteriormente se trata la mezcla amida-ácido sulfúrico con metanol.



Es el plástico que posee mejores propiedades ópticas, su transparencia es óptima, es incoloro y prácticamente no se colorea en varios años. Es un excelente sustitutivo del vidrio. Sin embargo, presenta los inconvenientes de poca resistencia a la abrasión y su elevado precio.

Sus principales aplicaciones en Medicina y Farmacia son respectivamente en prótesis dentales y cirugía y como material de acondicionamiento de formas sólidas.

Policarbonatos

Los policarbonatos constituyen un amplio grupo de éteres del ácido carbónico, de los cuales el que más éxito ha obtenido es el preparado a partir del monómero : 2-2 *bis* (4-*hidroxifenal*) propano. El policarbonato comercial es de elevado peso molecular, habiéndose fabricado hasta un millón.

Una de las características principales de los policarbonatos es la resistencia a los cambios físicos dentro de un amplio margen de temperaturas, que abarca desde -215 a $+275^{\circ}$ C, a este grupo de plásticos se le conoce además por su estabilidad dimensional, elevada fuerza de impacto y marcada resistencia a ensuciarse, así como reducida absorción de agua y alta transparencia.

Muchas de las propiedades características de los policarbonatos, pueden ser directamente atribuidas a la configuración estructural de sus cadenas, que confieren gran rigidez a las moléculas, esta rigidez se debe posiblemente a las unidades monómeras algo largas, enlazadas a los carbonos pivotaes (entre los grupos fenílicos); si el carbono pivotal se sustituye por un grupo hidroxilo, se obtiene un incremento de la flexibilidad, y la sustitución de los grupos metílicos en el carbono pivotal con mayores radicales, incrementa la rigidez de la cadena, sin embargo la sustitución con hidrógeno aumenta la flexibilidad.

Originalmente se creía que todos los policarbonatos eran amorfos, pero recientes estudios han indicado que pueden producirse varios grados de cristalización. En las muestras donde la cristalización ha sido inducida, los cristales son normalmente más pequeños que el visible rayo de luz y la transparencia sigue manteniéndose aún en materiales que tienen varios centímetros de anchura.

Los policarbonatos por regla general son bastante estables a degradación por medio del oxígeno, debido a su grado de aromaticidad. También presentan una marcada resistencia a la oxidación, debido a la ausencia de carbonos secundarios o terciarios. La falta de átomos de hidrógeno reactivo en la vecindad de las uniones de éter, ayuda a estabilizar el polímero y previene la degradación o rotura de las cadenas, la mayor parte de los solventes no atacan el material plástico aún a pesar de prolongados períodos de tiempo, pero los solventes, tales como hidrocarburos clorados, éter etílico y aminas terciarias tienen un efecto solubilizante.

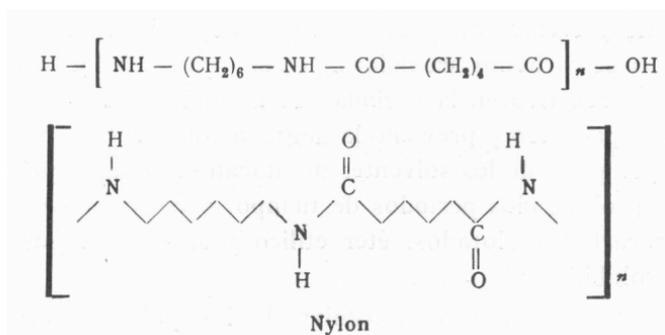
El incrementar el peso molecular de los policarbonatos ofrece ciertas ventajas para determinadas aplicaciones, pero puede llegarse a un determinado peso en donde un incremento del mismo no ofrezca ninguna ventaja, sino por el contrario, que tenga un efecto contra producido en sus propiedades. Lo mismo que en la mayoría de sustancias plásticas, la distribución del peso molecular influye en el nú-

mero de propiedades, pero aún no se tienen datos experimentales suficientes para poder definir con precisión la influencia que ellos pudiera tener.

El ámbito de utilidad de los policarbonatos es muy amplio, utilizándose tanto en la industria como en aplicaciones domésticas. En el campo farmacéutico se utilizan los policarbonatos para jaulas de animales de experimentación, materiales de acondicionamiento, partes de equipo quirúrgico que requieran visillos de observación o como repuestos de materiales convencionales donde la dureza, resistencia, al calor y transparencia sean necesarias.

Nylon

En el año 1920, W. H. Carother, de la Empresa Du Pont, inició la síntesis y estudio de varios tipos de poliamidas, pero hasta 1938 no pudo comercializarse la obtención de un nuevo material, que en muchos casos se parecía a la lana y a la seda. Este nuevo material plástico fue bautizado con el nombre genérico de nylon, el cual incluye una serie de tipos distintos de poliamidas y copolímeros. El nylon tiene propiedades determinadas tales como: punto de fusión elevado, dureza, resistencia a ataques químicos y resistencia al desgaste, así como otras cualidades que la hacen útil para numerosas aplicaciones.



En general, las poliamidas se sintetizan mediante dos métodos:

- a) Condensación de un diácido con una diamina.
- b) Autocondensación de ácidos aminados.

Lo común a todos los «nylones» es la unión repetida de aminos a través de la cadena. Actualmente existe una cantidad de plásticos de «nylon» muy elevada, pero únicamente cuatro tipos gozan de la aceptación comercial:

Nylon 6/6, nylon 6/10; nylon 6 y nylon 11.

Las muestras comerciales de Nylon deben contener un antioxidante, ya que existe la tendencia a la degradación del polímero en presencia de la luz ultravioleta y el aire. Los nylones son bastante estables con relación al calor, pero pueden degradarse por hidrólisis en medio ácido a alta temperatura.

Los puntos extremos (refiriéndonos a los grupos aminos) son responsables de muchas de las propiedades del nylon, fuerzas de atracción pueden existir entre dos cadenas paralelas por unión de hidrógeno. En este caso, los átomos de hidrógeno de los nitrógenos de una, cadena se unen con los átomos de oxígeno de otra cadena adyacente. Cuantas más uniones por unidad de segmento polímero existan, mayor será la fuerza de atracción.

Se han realizado numerosos estudios acerca del efecto que los grupos sustituyentes pueden tener sobre las propiedades del nylon, observando por ejemplo, que si los hidrógenos de los grupos aminos se sustituyen con otros grupos, por ejemplo, metil, etil, propil y amil, se comprobará un descenso en el peso molecular. Estos grupos sustituidos no solamente previenen la formación de puente de hidrógeno, sino que por efecto estérico impiden la unión de cadenas paralelas. Esto da como resultado que el «nylon» tenga un peso molecular inferior, mayor solubilidad y más flexibilidad. El mismo tipo de alteraciones puede observarse al sumergir muestras de nylon en soluciones: fenólicas. En este caso las moléculas del fenol penetrarán en el plástico y competirán por los puntos polares, rompiendo de este modo las uniones de hidrógeno existentes (entre dos cadenas). Si se halla presente una suficiente concentración de un determinado fenol, el nylon se disolverá.

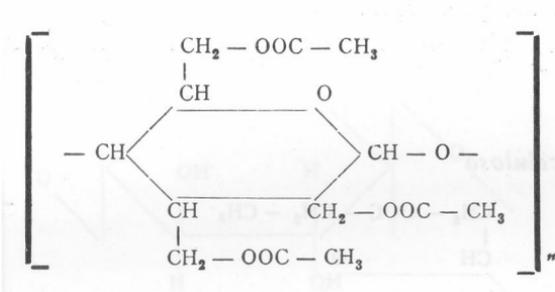
Las fuerzas intermoleculares entre dos puntos polares (de moléculas adyacentes), como ya se ha indicado, mantiene las cadenas de polímeros firmemente unidas, pero fuerzas de valencia secundaria también se hallan presentes para estabilizar la acción. Resulta claro que-

cada cadena, si se halla fuertemente unida, será paralela a su vecina. Esto da lugar a que la orientación de las moléculas polímeras se hallen de tal manera que sea posible un elevado estado de cristalización. Aun cuando otros polímeros puedan ser extraídos con o sin adición de calor, las poliamidas son un buen ejemplo de un material plástico que puede convertirse en cristalizado simplemente estirando el material. En efecto, esto endereza las cadenas y orienta a las moléculas en una dirección paralela que permite un contacto espacial unido de los puntos polares (a través de la unión de hidrógeno) de una cadena a los puntos polares de la otra. El filamento de nylon que se utiliza para tejidos se fabrica de una poliamida, amorfa, que prolongando 6 u 8 veces su longitud original da como resultado un material cristalino.

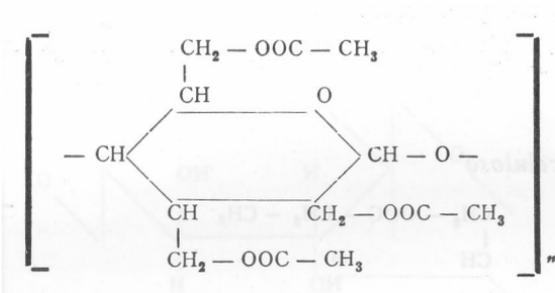
Se han encontrado muchos usos industriales al nylon, tales como herramientas, partes mecánicas que tienen que soportar shocks mecánicos y altas temperaturas, neumáticos, tubos, cajas de instrumentos, películas para empaquetar productos oleosos y alimentos o medicamentos. En Farmacia, el «nylon» ha sido utilizado para jeringas, partes de botiquines, envases y película para el empaquetado de artículos quirúrgicos tales como suturas o artículos delicados y costosos. Sin duda alguna las poliamidas encontrarán un mayor campo de práctica en la farmacia debido a que el costo del material es reducido.

Celulosas

Bajo este epígrafe se agrupan una serie de productos termoplásticos, que poseen un marcado valor comercial, principalmente como materiales de empaquetado. Tales productos plásticos, principalmente utilizados como películas o finas láminas, son entre las más utilizadas: Acetato de celulosa, celulosa acetato bunitato; propianato de celulosa, nitrato de celulosa, celulosas regeneradas o celofán regenerado.

Acetato de celulosa

Este plástico celulósico tiene innumerables aplicaciones, desde tacones para zapato hasta ventanas transparentes. El material es duro posee gran resistencia al choque. Puede obtenerse como material transparente y toma muy bien el color. Debido a su estabilidad dimensional, presenta grandes ventajas sobre otros plásticos, pero si se desea dar flexibilidad a este material debe añadirse algún plastificante, variando su proporción, según el grado de flexibilidad que desee dársele. En Farmacia se utiliza mucho el acetato de celulosa para embalajes en película o láminas.

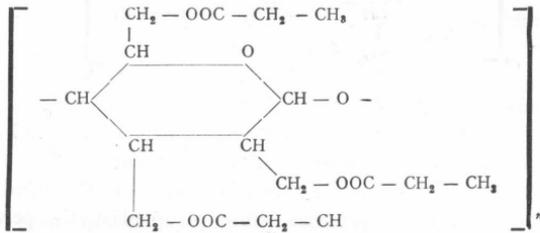
Celulosa acetato butirato

Este material tiene muchas de las propiedades del acetato de celulosa, pero parece ser que se ha mejorado la estabilidad dimensional, además tiende a absorber menos agua, debido a que pueden utilizarse plastificantes de mayor punto de ebullición, necesitando menos preparación del plastificante. La celulosa acetato butirato tiene lo que

podemos denominar una cierta incompatibilidad con los otros materiales plásticos, ya que si entran en contacto pueden desmerecer la calidad del artículo producido.

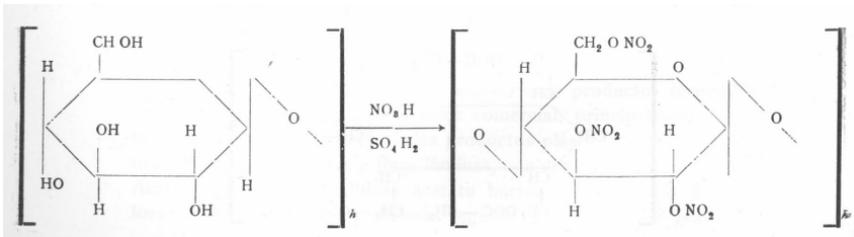
La aplicación farmacéutica más marcada es la del empaquetado de ampollas.

Propionato de celulosa

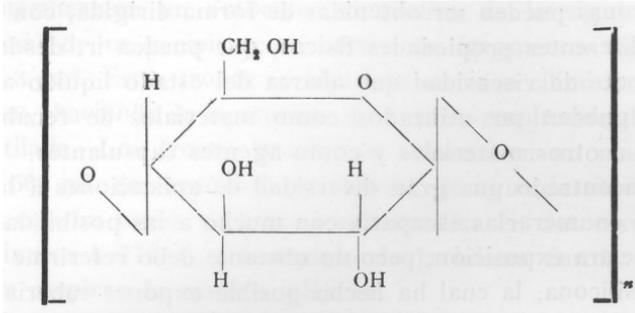


Es un plástico extremadamente duro, necesitando muy poca cantidad de plastificante. Las aplicaciones de tal material se deben principalmente a su dureza y resistencia del choque, por lo que es utilizado principalmente en equipo instrumental.

Nitrato de celulosa



Se considera este material plástico como el más fuerte de los termoplásticos, sin embargo numerosos desmontajes han hecho disminuir su demanda, así como la aparición de otras «celulosas» y nuevos termoplásticos. Los mayores inconvenientes son su pronta inflamabilidad, tendencia a volverse quebradizo y descolocarse por la presencia de la luz.

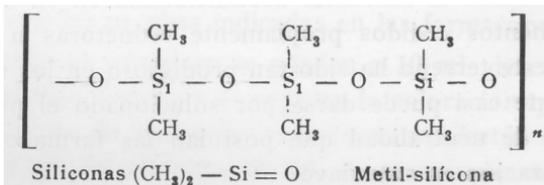
Celulosa regenerada o celofán regenerado

A este material no se le considera una sustancia plástica, pese a que en muchas ocasiones por conveniencia, se le incluye como tal. El uso del celofán como material de empaquetado es de todos conocido y probablemente este material ha tenido más aplicaciones para diversos artículos que cualquier otro material de empaquetado. En 1920 la casa Du Pont, patentó un proceso que hizo posible la aparición de un tipo de celofán resistente a la humedad, determinando ello la gran aplicación de este material en toda la industria empaquetadora.

Siliconas

La silicona era ya conocida en el siglo pasado, aunque tal conocimiento no pasó de ser una mera curiosidad de Laboratorio. Fue durante la segunda Guerra Mundial, cuando se inició la aplicación directa y más tarde su comercialización, debido a las propiedades, tales como estabilidad a elevada temperatura e igualmente a bajas, así como su gran inherencia a la alteración.

Las siliconas son un grupo de materiales, que se componen de un fondo molecular, constituido por átomos alternos de sílice y oxígeno:



Los grupos orgánicos se hallan sujetos a este fondo en intervalos repetidos.

Las siliconas pueden ser obtenidas de forma dirigida, con el fin de conseguir diferentes propiedades físicas, que pueden ir, desde un distinto gradiente de viscosidad que abarca del estado líquido al sólido. Asimismo, pueden ser utilizados como materiales de recubrimiento para vidrio u otros materiales y como agentes capsulantes.

Se ha encontrado una gran diversidad de aplicaciones a las siliconas, lo cual enumerarlas escaparía con mucho a las posibilidades limitadas de nuestra exposición, pero no obstante debo referirme sin duda a la gama silicona, la cual ha hecho posible exponer tuberías a temperaturas extremas sin alterar las propiedades físicas o mecánicas del material. En Farmacia y Medicina tienen tales materiales en un brillante presente y un prometedor futuro, utilizándose actualmente en vidriería, por la propiedad repelente al agua y en la mayor parte de laboratorios e industrias farmacéuticas se utilizan para revestir fracasos, ampollas y viales.

CESIÓN ORGÁNICA E INORGÁNICA

Es condición indispensable a todo material de acondicionamiento; que no ceda nada de sus constituyentes al producto envasado; en este aspecto el plástico tiene el inconveniente de que puede ceder parte de sus cargas, restos de catalizadores y demás sustancias que intervienen en su proceso de fabricación; dichas sustancias, así como partes de su propia estructura molecular, pueden ser cedidas en estado normal o por cambio de las condiciones ambientales. Estos hechos han acaparado la atención de numerosos investigadores, no sólo con el fin de corregir la cesión de sustancias sino también la forma más exacta de poder detectarlas (49-55), ya que como indican Th. Bersin y col. (56), este fenómeno, incluso prescindiendo del peligro tóxico, puede alterar parcial o totalmente la sustancia acondicionada en su interior por tener los elementos cedidos propiamente reductoras u oxidantes-.El avance en este terreno ha sido tan prodigioso en los últimos años, que actualmente casi puede darse por solucionado el problema (57).

La prueba de neutralidad que postulan las farmacopeas se basten una esterilización en autoclave.

La diferencia del pH observada en el potenciómetro con relación a la prueba *testigo* no debe rebasar una unidad de p Hi

La esterilización en autoclave se realiza de la siguiente manera: 300 cm² de un recipiente se cortan en fragmentos aproximadamente de 3 cm². Estos trozos se lavan en un vaso cilíndrico de vidrio, no alcalino, haciendo la operación dos veces empleando 100 ml. de agua destilada. Los trozos lavados se colocan en un matraz erlenmeyer de 500 ml. de capacidad con 200 ml. de agua destilada. Se tapa el matraz con un tapón de gasa y se esteriliza en autoclave durante treinta minutos a 110° C. Efectuando de la misma forma un ensayo testigo sin emplear la materia plástica.

Las más recientes farmacopeas exigen que el residuo resultado de la evaporación de 100 ml, esterilizados a 110° C en las condiciones, citadas no sea superior a 5 mg. (deducido el valor registrado en la prueba testigo).

Es interesante también investigar las sustancias reductoras, los metales pesados y ciertos iones como los del cloro y amonio.

Estas últimas pruebas se pueden completar también mediante ensayos espectro fotométricos con el fin de demostrar la presencia y también la dosis de los plastificantes y antioxidantes que pasan a la solución . después de la esterilización y del almacenamiento.

La tabla 1 representa los resultados obtenidos por algunas pruebas químicas hechas con diferentes materias.

Las pruebas químicas se han realizado de la siguiente manera. En un frasco de perfusión de vidrio y de 500 c. c. de cabida, se colocan 300 cm² de lámina plástica y 200 c. c. de agua destilada. Tapado el frasco se esteriliza durante treinta minutos en corriente de vapor de agua y seguidamente durante quince minutos en el autoclave a 120° C, a título de prueba testigo se somete a las mismas condiciones un frasco de vidrio para perfusión con la misma cantidad de agua destilada.

Los cloruros, sulfatos y metales pesados se investigan en el extracto de acuerdo con las pruebas indicadas en las farmacopeas.

Para investigar el amoniaco se añaden a 10 ml. de extracto, 0,15 mililitros de reactivo Nessler y se registra la coloración que se forma.

La comprobación de sustancias reductoras se efectúa como sigue: Se añaden a 20 ml. de extracto, 20 ml, de permanganato de potasio

solución 0,01 y 1 ml. de ácido sulfúrico 2 N. Se hierve y se mantiene a ebullición durante tres minutos. Se refrigera bajo corriente de agua, se añade .0,1 g. de yoduro potásico y 5 gotas de solución de almidón. Se valora el exceso de permanganato mediante solución 0,01 N de hiposulfito sódico; del valor encontrado se deduce el valor obtenido en el ensayo testigo.

TABLE I
Ensayos con plásticos

Materia examinada	pH	Cl	SO ₄	Me	NH ₄	c. c. 0,01 N/KMnO ₄
Nylon	4,00	+	-	-	-	16,45
Pliofilm	4,10	+	-	-	-	0,65
Polystirol	5,80	-	-	-	-	0,15
Saran	5,40	-	-	-	-	12,45
Polivinilo cloruro	5,90	-	-	-	-	1,75
Vinilino (PVC)	5,60	-	-	-	-	0,35
PVC del comercio	3,90	+	-	-	-	2,50
Penton 115	6,00	-	-	-	-	0,70
Polietileno	6,-	-	-	-	-	4,45
Polietileno A. P.	6,30	-	-	-	-	0,35
Polipropileno	7,00	-	-	-	-	0,15

De todas las materias examinadas solamente el nylon y el Saran liberan grandes cantidades de sustancias reductoras según la prueba cuantitativa con el permanganato.

Algunas sustancias liberan iones cloro, como el nylon, el caucho clorado, además de una muestra de cloruro de polivinilo.

Estas mismas materias acidifican, por lo demás, sensiblemente el producto puesto al autoclave, lo que hace suponer que liberan total parcialmente los iones cloro bajo la forma de ácido clorhídrico. No obstante, hay calidades de cloruro de polivinilo claramente mejorada es el caso de Penton 115, el cual, terminada la esterilización, acusa por regla general nada más que una unidad de descenso del pH.

Por lo que se refiere a la investigación de metales pesados en el

cloruro de polivinilo, la prueba se realiza de la manera siguiente: o bien con la solución envasada con plástico, o bien con 2 gr. de plástico puesto en 20 ml. de agua destilada exenta de indicios metálicos y sometida al autoclave. Se añaden 2 ó 3 ml. de la solución a examinar, algunas gotas de una solución de ditizona (5 mg. en 100 ml. de CCl_4) y se agita fuertemente. Un cambio brusco en la coloración de la solución verdosa de ditizona permite denunciar, según las indicaciones de la tabla II, la presencia de la mayoría de metales pesados.

No indicando positividad a los metales muestras de cloruro de polivinilo y siliconas.

La eliminación de los plastificantes y de los antioxidantes en la esterilización y en curso de almacenamiento parece también muy limitada.

Este hecho se debe ciertamente a que los coadyuvantes se escogen normalmente entre el grupo de sustancias casi insolubles en el agua.

Para dar una idea, un plastificante llamado «alimenario», como p. e., el ftalato de dioctilo, no cedería efectuada la esterilización de una bolsa de perfusión hecha en cloruro de polivinilo envase de esta sustancia, más de 30 mg. por litro de solución ,de perfusión.

Los resultados que acabamos de referir demuestran, aunque en forma algo exagerada, que las materias plásticas de buena calidad ceden relativamente poca cantidad de sus constituyentes a las soluciones acuosas.

PERMEABILIDAD FÍSICO-QUÍMICA

Una de las ventajas del vidrio como material de acondicionamiento, es que las moléculas de la sustancia acondicionada a través de las paredes del recipiente. Con los materiales plásticos, surge inmediatamente estudiado por E. Rogers (58), R. Lefaux (59), J. Pinsky (60), y otros (61-74), siendo B. Douhairie (75), quien ha realizado el trabajo más exhaustivo sobre la permeabilidad ,de los plásticos a los gases y vapores. W. Berendes (76) abordó la cuestión de la permeabilidad a los iones, pero lo que con mayor extensión se ha estudiado es la permeabilidad frente al vapor de agua (77-81). Una idea de la importancia de la permeabilidad la proporciona la profusión de técnicas que en la bibliografía mundial, se refieren exclusivamente

medida (82-87). C. J. Majar y H. Kammermeyer (S8) señalan lo difícil que resulta estimar con exactitud la permeabilidad, lo que explica la gran discordancia de los resultados obtenidos por diversos investigadores (89-90).

Cuando un gas o vapor está situado a un lado de una membrana de plástico, sus moléculas se acumulan en la superficie de la membrana y difunden bajo un gradiente de concentración a su través alcanzando el otro lado (o el lado de menor presión de la membrana). Después de un periodo de tiempo corto se alcanza la estabilización en la que el gas se difundirá a través de la membrana a un ritmo constante supuesto que se mantenga una diferencia de presión constante a través de la membrana.

Gases.-Cada material plástico en particular influenciará la permeabilidad del gas; aún entre los mismos materiales llamados genéricamente plásticos, la permeabilidad media varía debido a factores como son el peso molecular, ramificación, grado de cristalización y presencia de otros componentes. Algunos de estos factores han sido investigados con detalle, pero aún tiene que trabajarse mucho al objeto de encontrar la verdadera causa de la influencia que cualquier combinación de estos factores pueda tener con respecto a la penetración de las moléculas de gas.

Muchos de los plásticos normalmente utilizados para el envasado o acondicionado están más o menos cristalizados. Como se ha indicado, cuanto mayor sea el grado de cristalización, menor será la permeabilidad. Esto constituye una simplificación de un fenómeno mucho más complejo, sin embargo varios autores han tratado de describir la influencia de la cristalización sobre la permeabilidad.

En un tiempo se creyó que la constante de difusión de los gases en los plásticos era directamente la proporcional al contenido amorfo del plástico; se ha visto que esto es falso. Otras causas influyen la constante de difusión del gas. Las zonas cristalizadas pueden tener cierto efecto en la estructura geométrica de las zonas amorfas, dando lugar a diferencias de difusión y por tanto de permeabilidad. Michaels y Parker indicaron claramente que la difusión del gas en el polietileno no es únicamente función del grado de cristalización del polímero, aun a pesar de que dependa grandemente del mismo. Señalan que la forma cristalizada influye en algún sentido la difusión, que a su vez altera la permeabilidad a su

Para moléculas «penetrantes» de gas, los coeficientes de solubilidad y dada la difusión son constantes en cualquier temperatura indicada.

En un gas dado (específico) las constantes de permeabilidad altas son consecuencia del incremento de la constante de difusión mientras que, en la mayor parte de los vapores orgánicos, el incremento de la permeabilidad media depende más del incremento de la solubilidad de la molécula de vapor. La capacidad de un polímero de atraer y absorber las moléculas penetrantes de un vapor depende claramente de las propiedades físicas y químicas tanto del vapor penetrante como del polímero. En una primera aproximación puede asumirse que cuanto más se asemeje la estructura química del penetrante a la del polímero, mayor será su solubilidad, y como consecuencia, mayor su permeabilidad. Esto ha sido confirmado, por Benty Pinsky al demostrar que la permeabilidad a través de polietileno aumentaba en el siguiente orden: alcoholes, ácidos, nitro derivados, aldehídos, cetonas, éteres e hidrocarburos.

No se ha llegado a ninguna conclusión definitiva al intentar relacionar cuantitativamente el valor de la permeabilidad orgánica con la cristalización, el contenido amorfo o la densidad plástica, pero indirectamente se han acumulado datos que parecen apoyar la creencia de que ciertos vapores guardan una relación directa con el contenido amorfo de los plásticos. Probablemente el ejemplo que mejor ilustra este punto sea la correlación entre estos datos referidos al metilbromuro (considerando solubilidad y adsorción como casi iguales) y contenido amorfo de varios polietilenos.

En general, la permeabilidad aumenta al hacerlo la temperatura. Para los gases permanentes, la relación de temperatura-permeabilidad sigue la regla de Arrhenius. Sin embargo, los vapores orgánicos, unas veces la siguen y otras no, dependiendo de la presión de vapor. Por ejemplo, se ha encontrado que la permeabilidad de ciertos vapores descendía gradualmente a medida que la temperatura disminuía hasta llegar a una temperatura crítica, a partir de la cual si se siguiera disminuyendo la temperatura observaría un incremento de la permeabilidad. Como puede deducirse, este fenómeno no es un mecanismo sencillo y que es afectado por muchos factores, cada uno de los cuales influencia en parte el citado mecanismo.

Vapor de agua .-El paso de vapor de agua y vapores orgánicos, a través de materiales plásticos, es bastante complejo y muchas veces los resultados de experiencias realizadas son difíciles de interpretar. Las determinaciones realizadas inicialmente sobre la permeabilidad del vapor de agua han sido erróneas debido a que existía aire disuelto en el vapor. El método de evaluar la constante de difusión por el método de «timelag» también conducirá a serios errores. La permeabilidad media, como muy bien puede suponerse, depende de las propiedades físicas y químicas del plástico. En general, pueden describirse dos tipos de permeabilidad:

a) Aquellos que depende de la presión.

b) Los que no dependen de la presión.

Experiencias realizadas hace ya tiempo demostraron que los tipos de permeabilidad dependiente de la presión, se dan en la mayor parte de los materiales polímeros que, de naturaleza, son hidrófilos tales como celofán, nylon y etil-polivinilo, mientras que los de permeabilidad independiente de la presión, se hallan en polímeros hidrófobos, tales como los polietilenos.

Los de permeabilidad dependiente de la presión (ej. nylon) mostrarán promedios de permeabilidad mayores a medida que la presión de vapor se incremente. Este resultado se debe a la aversez del nylon por atraer moléculas de vapor de agua que son entonces sorbidos en los distintos puntos polares. A medida que se incrementa la concentración de agua en el nylon, tiene lugar un efecto de hinchamiento y plastificación, que a su vez ayuda al proceso de difusión. Debido a que las constantes de solubilidad y difusión aumentan, la constante de permeabilidad final también aumentará. También con el nylon, se observa un efecto anormal que ya ha sido mencionado: el aumento de la temperatura, por encima de un punto dado se traduce en una disminución en la permeabilidad. Esto puede explicarse del siguiente modo: A medida que la temperatura disminuye a una presión de vapor fija, la humedad relativa se incrementa. Este aumento de humedad se refleja por un aumento en la solubilidad del nylon, lo que acelera el proceso de difusión a un ritmo mucho mayor que al de la disminución de la difusión normalmente atribuida a la reducción de la temperatura.

La permeabilidad a través de plásticos hidrófilos (ej. polietilenos)

en general no dependen de la humedad relativa. El mecanismo para este tipo de permeabilidad, según indica Myers, no es tan sencillo como puede suponerse. Se dispone de datos experimentales que demuestran que la solubilidad se incrementa al hacerlo la presión, pero que la difusión decrece con el incremento de la concentración. Uno aparentemente compensa otro, hasta que se alcanza una constante de permeabilidad independiente de la presión.

ADSORCIÓN Y ABSORCIÓN

Otro aspecto del plástico como material de acondicionamiento es la absorción del medicamento acondicionado, o de ciertas sustancias que se le añaden para mejorar su conservación: aditivos, correctores y coadyuvantes ; a propósito de ésta cuestión citamos los trabajos de J. Autian y col. (91-98), que han estudiado dicha absorción con 192 fórmulas tomadas del «National Formulary» o los trabajos de Wigth (99), y otros (100-1040), en los cuales se estudia ampliamente el problema, destacando los peligros de la disminución del nivel del conservador y de ciertas reacciones superficiales de la droga con el plástico. Últimamente han aparecido plásticos de calidad muy aceptable por lo que a este aspecto se refiere (105-10-9).

Para demostrar la necesidad de un estudio analítico detallado citaremos los trabajos de Autian referente a las jeringas de plástico, en las que este autor pudo demostrar la existencia de reacciones entre el nylon y ciertos agentes conservadores.

El examen de la tabla 1 demuestra que el nylon, puesto en contacto con soluciones acuosas de diferentes agentes de conservación, provoca rápidamente un empobrecimiento de las soluciones de estas sustancias que puede oscilar entre un 47 por 100 para el ácido sórbico y un 85 por 100 para el clorometilfenol y el nipasol en el curso de una semana.

TABLA I

Porcentaje de agente causervador fijado a los tubos de Nylon

Sustancia examinada	Tiempos de contacto				
	0 h.	5 h.	24 h.	48 h.	1 semana
Acido p-hidroxibenzoico 0,2 %/0.....	0	14,4	34,6	50,4	78,7
Metilparabeno 0,2 %/0.....	0	15,3	34,1	47,7	75,5
Propilparabeno 0,1 %/0.....	0	22,2	44,4	61,3	85,1
Acido sórbico 0,2 %/0.....	0	7,1	13,7	26,9	47,0
Acido fénico 2 %/0.....	0	16,9	30,7	47,4	60,5
4-cloro-3-metilfenol 0,2 %/0.....	0	8,4	52,6	59,6	85,5

TABLA II

Porcentaje de agente conservador fijado a los tubos de Nylon

Sustancia examinada	Tiempos de contacto				
	0 h.	5 h.	24 h.	48 h.	1 semana
Acido benzoico 0,2 %/0.....	0	18,8	41,3	46,2	67,1
Acido m-hidroxibenzoico 0,2 %/0.....	0	4,7	16,2	25,1	39,5
Acido p-aminobenzoico 0,1 %/0.....	0	6,0	23,0	31,0	51,0
Acido salicílico 0,2 %/0.....	0	14,3	50,0	56,9	80,2

El mismo fenómeno se observa con las sustancias de la tabla II. Esta pérdida de agente conservador sería debida al hecho de que los centros electronegativos de la molécula de nylon forman con los donantes de protones que constituyen los agentes empleados, unos complejos intermoleculares fijados sólidamente a la superficie de la materia plástica.

Cualquiera que sea la interpretación de estos fenómenos es fácil imaginar las consecuencias dramáticas que podrían acarrear, basta pensar en la proliferación de gérmenes patógenos que podría surgir

en ciertas soluciones inyectables envasadas en nylon tan pronto como desciendan sus agentes de conservadores por debajo de la dosis inhibidora.

Este último ejemplo creo que bastará para demostrarnos la imperiosa necesidad de realizar cuidadosos estudios y de precisiones anticipadas antes de llegar a acondicionar rutinariamente plásticos las formas medicamentosas solubles.

REACCIONES BIOLÓGICAS

El empleo incontrolado de los plásticos puede ocasionar graves riesgos sanitarios, según indican H. Oettel y col. (110). Los peligros de su toxicidad, ampliamente tratados por H. Rex y Wilson (111), E. McCornick (112), H. Berger (113) y por el informe de la *British Plastics Federation* (114), después de dos años de investigación sistemática no se circunscriben estrictamente a su aspecto tóxico, sino que se extiende a sus posibles acciones dermatológicas, tratadas por R. Bory (115), W. Hassamm (116), M. A. Siboulet (117), N. Elliot (118) y E. Grandjean (119), sin omitir el posible papel de su acción alérgica, tal como describe A. Morgenstern (120), y también su *Srponencia eczematosa*, estudiada por R. Schuppli (121) y K. E. Malten (122). Todas las manifestaciones tóxicas descritas y estudiadas por los diversos autores, no son debidas exclusivamente a la resina propiamente dicha sino que desempeñan un papel muy importante los plastificantes y demás aditivos o sustancias particulares añadidas en el transcurso de fabricación (123 -125).

Los compuestos macromoleculares son, en su mayoría, insolubles y neutros (126), por lo que la macromolécula introducida en el organismo puede considerarse atóxica, siendo el único peligro, la posibilidad de que por un desdoblamiento llegue a liberar un monómero, que puede ser tóxico (127).

En cuanto a las cargas, pigmentos y demás constituyentes que intervienen en el proceso de fabricación y de los que quedan restos en el material plástico, pueden también provocar reacciones tóxicas; por este motivo F. Jaminet (128) recomienda antes del empleo de cualquier material plástico en farmacia, un control de toxicidad por los

métodos clásicos de su determinación y citados en algunas farmacopeas.

Para el estudio de la cesión de sustancias pirógenas al medicamento por parte de los materiales plásticos, hay que considerar, según F. Jaminet (129), las distintas temperaturas a que se somete el plástico en las diversas manipulaciones que sufre la Especialidad, hasta considerarla apta para su administración; así, los plásticos que no ceden pirógenos en frío, si se someten a esterilizaciones térmicas de cualquier tipo, pueden cederlos y por consiguiente aparecen reacciones pirogénicas después de la administración del medicamento acondicionado. Por ello la Industria Farmacéutica se ve obligada a rechazar plásticos de propiedades y condiciones excelentes, sólo por la dificultad de que después de una esterilización térmica aparecen pirógenos en el medicamento, lo cual plantea el problema en dos sentidos, el de revisar el plástico o el de considerar un nuevo tipo de esterilización y envasado.

CARCINOGENESIS

Entre los primeros problemas surgidos del empleo de los plástico hubo uno que se planteó de forma alarmante, debido a las fatales consecuencias que podía tener; fue el de la debatida actividad cancerígena (130-131). Numerosos investigadores experimentando, habían observado que varios polímeros sintéticos daban origen a sarcomas en los lugares de implantación en ratas y ratones hembras. Una parte de la controversia suscitada sobre este tema la constituyen los mecanismos de inducción cancerígena tanto desde su posibilidad química como física. Después de numerosas experiencias, W. C. Hueper (132) llegó a la conclusión de que las moléculas de algunos plásticos y sus productos de degradación podían incorporarse a las proteínas o nucleoproteínas, como cálculos anormales, durante la síntesis de tales compuestos, lo que implican la cancerización celular. B. S. Oppenheimer y col. (133), en el período inicial de sus estudios, admitieron seriamente como causa cancerígena original una acción química, pero actualmente, junto con M. Willhite y col. (1340), crea que se debe a una acción física. Por su parte, F. E. Rusell (135) y A. H. Kogan (136), opinan que la aparición de sacomas en los roedores citados

se debe a una interferencia del plástico con los productos metabólicos. tisulares lo que da lugar a un desarrollo anormal de las células afectadas.

Debido a que la mayor parte de las experiencias sobre la actividad cancerígena de algunos materiales plásticos se han realizado en ratas y ratones hembras, H. Brunner (137) minimiza la importancia de su proyección al hombre, ya que las ratas muestran una reactividad sarcomatígena anormal en sus tejidos conjuntivos, apoyando esta opinión D. K. Harris (138), por los resultados obtenidos en las implantaciones de plásticos en organismos humanos, por motivos quirúrgicos.

No obstante las repetidas formaciones de sarcoma en ratones, provocadas por inyecciones de plástico subcutáneas, intraabdominales e intraperitoneales, han provocado una gran polémica en torno a los factores y mecanismos actuantes en la reproducción de estos tumores su naturaleza cancerosa, y a su posible significado en la formación potencial de cáncer como consecuencia de inyecciones similares en el hombre.

Para explicar la aparición de reacciones cancerosas se han postulado dos conceptos fundamentalmente opuestos por lo que se refiere a los mecanismos causantes de cánceres por polímeros debidos a un gran número de sustancias macromoleculares químicamente diversas y por lo que concierne a la aparente relación de tales compuestos con a ciertos estados físicos de los plásticos insolubles en agua (Polietileno; Polipropileno; Cloruro de Polivinilo (PVC); Poliestireno; Policarbonato; Nylon Celulosas; Silicona). Algunos investigadores, señalan que la aparición de estos cánceres depende de un mecanismo químico, posiblemente modificado por ciertas propiedades físicas de las macromoléculas.

De otro lado, la mayoría de los investigadores están en favor, de un mecanismo físico no específico que al provocar o inducir ciertos efectos inespecíficos en los tejidos próximos a la larga, cambian a tejidos cancerosos.

I. Teoría química de la carcinogénesis polímera

Mientras Duckrey y Schmachl están de acuerdo en que la forma y tamaño de las macro moléculas pueden tener influencia en las reac-

ciones cancerosas, creen que la causa principal es la formación de puentes de hidrógeno entre grupos libres de la superficie de las moléculas poliméricas y las proteínas del tejido. Los radicales libres incluidos en los plásticos y formados por la acción de catalizadores tipo peróxido intervendrían raramente la que las polizmidas no hay radicales libres. Fizhugh, por otra parte, señala que muchos agentes cancerígenos son capaces de formar radicales libres como el resultado de reacciones residuales, cadenas abiertas incluidas en tejido, pirólisis u oxidación de polímeros o plastificantes y que naturalmente los radicales libres pueden ser el denominador común de la carcinogénesis. El poder cancerígeno potencial de cualquier polímero particular, depender ciertamente de acuerdo con él (Fizhugh), de su contenido relativo de radicales libres.

Durante el período inicial de sus estudios sobre cáncer polimérico experimental también Oppenheimer y otros consideraron seriamente una posible acción de los radicales libres formados en el proceso de envejecimiento de los polímeros. Tales radicales, pueden causar una despolimerización de los ácidos nucleicos y pueden afectar la acción enzimática. Especulan también acerca de una posible acción cancerígena de fragmentos poliméricos originados a consecuencia de un efecto catalítico debido a peróxidos, tales como el peróxido de benzoilo y el peróxido de hidrógeno y se preguntan si una degradación de los polímeros podría «ocultan) centros reactivos capaces de enlazar proteínas y como consecuencia causar disturbios metabólicos. Tal posibilidad se apoya en parte en la eliminación urinaria de compuestos químicos procedentes de los plásticos inyectados, secreción que empieza después de las veinte semanas y dura unas cuarenta. La administración de peróxidos y monómeros así como otros aditivos usados en la producción de plásticos da, sin embargo, resultados negativos. Se ha demostrado que los plásticos puros pueden ocasionar sarcoma eliminando por tanto cualquier acción atribuida a los aditivos y restringe el factor el cual de estos cánceres a la materia propiamente macromolecular.

Observaciones realizadas con varios polímeros hidrosolubles, inducen a pensar que las macromoléculas o sus productos de degradación pueden incorporarse a proteínas o nucleoproteínas, durante la síntesis de tales compuestos. Productos animales resultantes de polimerizaciones endógenas interrumpidas pueden estar también impli-

cados en la cancerización celular. El mecanismo básico causante de los cánceres poliméricos tiene una cierta relación con otros fenómenos observados en carcinogénesis químicas o bien en los de origen vírico. Lacassagne sugiere que la acción carcinogénica de los polímeros está relacionada con la interacción de valencias (fuerzas de Van der Waals) entre las superficies de los polímeros y las de las membranas celulares de la célula interna.

Frente a la validez de esta teoría, Oppenheimer, argumenta que contra un mecanismo causal químico está el hecho de que los plásticos empleados experimentalmente eran de muy variada composición y estructura química y consecuentemente no tienen un factor químico común; que los plásticos son químicamente inertes y por consiguiente incapaces de actuar en los tejidos vecinos; que hojas de diversos metales también provocaban sarcomas en el lugar de implantación; y que la potencia carcinogénica de los plásticos aparentemente depende del tamaño de la superficie de la lámina plástica, ya que plásticos perforados parecen ser menos carcinogénicos que los intactos, mientras que láminas pulverizadas no tenían casi ningún efecto.

Nothdurft, que también ofrece estos argumentos contra la acción química, insiste por otra parte en que láminas perforadas, esponjas y pulverizados deben tener un efecto carcinogénico mayor que las láminas intactas, si el concepto químico fuera correcto, ya que ofrecen una mayor superficie de contacto y favorecen la posibilidad de interacciones químicas entre los dos elementos. Esto consecuentemente debiera traducirse en un número mayor de neoplasias y en un período de latencia más corto, mientras que experimentado acaeció lo contrario.

II. *Teoría física de la carcinogénesis polimérica*

Oppenheimer, de acuerdo con su crítica de la teoría química deduce que los factores físicos deben ser los causantes de los neoplasmas experimentales. Danishefsky, insiste en su argumentación en que una interacción química directa no es necesariamente formadora de tumores, y que los tumores pueden ser resultado de la especificidad de los tejidos a los efectos físicos del compuesto carcinogénico. Estos con-

sisten en una continua irritación traumática ejercida por la placa en el tejido envolvente.

Un mecanismo más estudiado ha sido obtenido por Nothdurft, intentando explicar las variaciones producidas por plásticos cuando eran implantados en diferentes formas. Explicó la mayor acción de láminas intactas en relación con las perforadas; su argumental fue que los discos intactos favorecen la unión del cuerpo extraño con los tejidos, los que por otra parte estarían, continuamente, traumatizados por los movimientos producidos en su interior por la lámina, desprendiendo partículas pulverizadas que son incluidas e inmovilizadas en el interior del tejido fibroso. Los efectos irritantes del trauma mecánico sobre el tejido de la cápsula, pueden complicarse por la presión ejercida por la placa sobre los tejidos vecinos, produciendo isquemias locales que se supone favorecen la transformación carcinogénica de los tejidos.

La causa del desarrollo de estos sarcomas puede ser atribuida a la acción de factores físicos, operando en la ausencia de carcinogénicos específicos y por tanto el concepto de carcinogénico ha sido rebasado y debe por tanto abandonarse.

Zollinger , quien no cree que los plásticos sean carcinogénicos, sugirió que una anoxia por presión producida en el tejido alrededor de la placa, era responsable por lo tanto de las reacciones cancerosas. El concepto físico de la carcinogénesis polimérica, fue apoyada por Alexander al afirmar que las placas impedían el intercambio de productos metabólicos o interferían el desarrollo normal de la célula, Por esta razón la correlación demostrada entre el tamaño de la superficie y la duración del período latente puede ser un factor importante. (Horning y Alexander, Rusell, Simmers, Hirst y Pudenz). Kogan y Tugarinova, creen que la forma de las placas de cloruro de polivinilo tienen influencia carcinogénica, mientras que Bing, preconiza un mecanismo físico, citado la identidad histológica de las reacciones provocadas por diferentes plásticos de acuerdo con su teoría.

Los siguientes comentarios pueden ayudar a establecer el valor de la teoría de la acción física. El concepto de un cáncer traumático resultante de la fricción ha sido previamente usado para explicar la causa de algún cáncer de piel, aunque sus aplicaciones a la forma del cáncer por erosión parentérica en conexión con implantaciones poli-

méricas subcutáneas, no está probada. Sin embargo, ambos procedimientos tienen en común la suposición de que un daño mecánico de tipo crónico a los tejidos puede desarrollar un cáncer. La irritación crónica, como factor primero carcinogénico ha perdido prestigio ante la demostración de carcinogénicos específicos químicos y físicos y .ante la inactividad carcinogénica de la mayoría de tipos de trauma físico-químico. La reaparición del concepto «cáncer por irritación crónica» ahora llamado cáncer por inclusión de cuerpo extraño, sólo puede considerarse como una especie de atavismo científico. No el concepto de la existencia de cáncer por erosión parentérica, ni el de carcinogénesis por cm? de lámina intacta, pueden conciliarse con la gran cantidad de conocimientos experimentales adquiridos durante las últimas décadas.

Ciertamente debe señalarse el hecho establecido de que sobre la base de numerosos cuerpos extraños implantados en los cuerpos de miles de veteranos de las dos últimas guerras, los cánceres por inclusión de cuerpos extraños son ciertamente una gran excepción. Posiblemente cuando aparecieron era debido a la presencia especial de algún carcinogénico (cromo, níquel, etc.), o por la acción de algún factor químico secundario, y no eran el resultado de influencias mecánicas del cuerpo (Hueper). La ausencia de reacción carcinogénica a la implantación de varios metales pulverizados insolubles en agua, retenidos en el tejido muscular y en la cavidad pleural en forma de cápsulas y en períodos de más de dos años, son prueba adicional de que los cuerpos químicamente inertes no producen la formación de cáncer (Heuper). Se produjo cáncer rápidamente, cuando alguno de estos agentes fue administrado en una forma absorbible por ejemplo como sales hidrosolubles. No hay evidencia experimental que justifique el hecho de que pueda producirse cánceres por trauma mecánico solamente.

Ya que Nothdurft, concedía gran importancia a la superficie de las placas puede anotarse que las observaciones de Brunner sobre producción de tumores por discos con superficie lisa y rugosa, demostraron la calidad especulativa y no confirma de la afirmación de Nothdurft. Debe dudarse de que el concepto de la importancia de la superficie a efectos carcinogénicos esté probada por la experimentación con plásticos pulverizados que tiene ciertamente algún efecto

carcinogénico, Oppenheimer. Cuando el pulverizado se aglomera y queda retenido en el lugar de implantación puede provocar una reacción cancerosa, por que forma una superficie ininterrumpida; cuando el pulverizado es rápidamente alojado en el tejido subcutáneo y especialmente en la cavidad peritoneal ninguna reacción ocurre. La cantidad de material depositado en el lugar original es apreciablemente reducida, entonces la dosis carcinogénica es significativamente menor que la que prevalece en el tejido que rodea el lugar de implantación.

Nothdurft concede efectos a los plásticos pulverizados por cuanto de alguna manera el material se aglutina y, consecuentemente, forma una superficie ininterrumpida. La razón real del poder decreciente de provocar cáncer, está evidentemente relacionada con el hecho de que sus partículas son más bien rápidamente trasladadas en parte por la acción fagocitaria, y es reducida la cantidad absoluta de sustancia carcinogénica, potencialmente activa. La potencia carcinogénica de plásticos pulverizados comparados con la de plásticos compactos, depende poco de los factores de superficie y sí principalmente del factor dosis. El desarrollo del cáncer en el lugar de introducción de polímeros hidrosolubles, tal como la carboximetilcelulosa, y la polivinilpirrolidone y la pérdida de material activo como consecuencia de una contra reacción, lo apoyan. Lusky y Nelson. El efecto carcinogénico de varios metales (níquel, uranio y compuestos de cromo, etc.) refuta la teoría de que todos los materiales pulverizados carecen de potencia carcinogénica (Hueper). Cuando estos metales no provocaron cáncer, ello se debió a su administración en forma inadsorbible (Hueper y Payne).

La afirmación de que varios plásticos carcinogénicos son químicamente inertes debe mirarse con escepticismo (Hueper). Aparte del hecho de que Oppenheimer pudo demostrar que el polietileno, que químicamente está relacionado con la parafina de cadena larga, se descompone lentamente después de algunos meses en el cuerpo. El «Ivalon» carcinogénico (una preparación de alcohol polivinílico) es también desintegrado por el proceso metabólico (Bing). *Puede también mencionarse que, contra lo afirmado por Oppenheimer, que han sido observados varios cánceres en el hombre y animales por efecto de la implantación de parafina (Hueper, Bauer, Baader, Meigs, Bon-*

ser). La acción carcinogénica de algunas parafinas puede depender de la retención de cantidades pequeñas de hidrocarburos policíclicos (Kalk, Kotin y Miller). Esta observación reciente ejemplariza la importancia científica de las impurezas carcinogénicas y refuta la afirmación de Oettel de la ausencia científica sobre la efectividad carcinogénica del efecto acumulativo de pequeñas dosis carcinogénicas.

Muchos defensores de la hipótesis que atribuye el desarrollo canceroso a la producción de una anoxia por presión, o a una interferencia con el metabolismo no tienen en cuenta que muchas veces las placas están sueltas dentro de la cavidad capsular (Cruckrey, N othdurft, Zollinger, Hueper), y no pueden ejercer una gran presión o interferencia metabólica con los tejidos. Múltiples experimentos relacionados con la presión y la fricción, refutan la teoría de que un trauma mecánico de este tipo pueda crear en el tejido una predisposición carcinogénica.

Con relación a la teoría de Bing, en favor de un mecanismo físico que sostiene que cada identidad histológica responde a plásticos de naturaleza química diferente, debe anotarse que el organismo no posee una cantidad innumerable de reacciones histológicas específicas para cada germen patógeno. Los productos de reacción apatógenos son específicos para grupos de factores, pero no para cada germen especial. El argumento de Bing no tiene, por tanto, significado biológico alguno.

Prescindiendo del estudio de la posible localización del foco canceroso dentro de la cápsula, por ejemplo, que el cáncer pueda originarse, en la capa media, debe señalarse que no todos los sarcomas eran fibrosarcomas y, como consecuencia, atribuibles histológicamente a los elementos celulares, Oppenheimer afirma que, además de los fibrosarcomas, pueden aparecer liposarcomas osteogénicos, reticulosarcomas, linfosarcomas, plasmocitomas, histiocitomas y mixomas. Es evidente que, fuera el que fuera el factor carcinogénico responsable de estos cánceres, su acción se ejerció en tejidos topográficamente distantes. Se necesita mucha imaginación para afirmar que el trauma mecánico, la tensión, la fricción, la presión de la cápsula implantada pudieran estar incriminados en estos cánceres extracapsulares. En la actualidad, este tipo de cáncer a larga distancia, sólo se conoce como resultado de la radiactividad.

Finalmente, debe mencionarse el hecho de que han sido producidos cánceres poliméricos en ratones, ratas y hamsters (Oppenheimer, Bering). De tal modo, el radio de acción no se restringe al ratón y, por tanto, no puede atribuirse a una acción carcinogénica especial para esta especie (Brunner). No hay justificación para la sugerencia de Brunner de restringir el nombre de sarcomas a estos neoplasmas, solamente porque exhiben una tendencia más bien baja a formar metastasis (Oppenheimer). Esta propiedad no es específica de los cánceres poliméricos (Hueper), se da también en varios cánceres experimentales, producidos por carcinogénicos químicos. Su carácter maligno está bien probado por el hecho de que generalmente crecen infiltrándose en su entorno, alterando las estructuras normales como los cánceres típicos.

Es evidente que los aspectos de la carcinogénesis polimérica, especialmente los relacionados con los efectos de las cápsulas implantadas, no tienen explicación plausible dentro del cuadro de ideas generalmente aceptado. Sin embargo, tales inseguridades no justifican la invalidez de esta teoría, sustituyéndola por una nueva e improbadada hipótesis de carcinogénesis basada en unos cuantos experimentos que no siguen una línea general.

POROSIDAD A MICROORGANISMOS

Entre las cuestiones biológicas a considerar en el empleo de los plásticos en la Industria Farmacéutica, especialmente en lo que se refiere al acondicionamiento de formas medicamentosas y dietéticas, está su permeabilidad o impermeabilidad a las bacterias, hongos y virus, debido a la necesidad de conservación aséptica que requieren la mayoría de estas formas (139). Existe también otro aspecto, que es el de la alteración del plástico, debido al crecimiento en su superficie de microorganismos, que pueden provocar una solución de continuidad en el envase hermético.

La Farmacopea Helvética VI, recomienda, por todo ello, una prueba de impermeabilidad en los plásticos, así como H. Baumgartner (140), que estudió detalladamente los exámenes microbiológicos a que deben someterse los plásticos que se pretende emplear en el acondicionamiento de sustancias asépticas (141).

El hecho de que la totalidad de los plásticos presente un determinado grado de porosidad, que se manifiesta a niveles moleculares frente a iones, gases y vapores, plantea también la incógnita de su comportamiento frente a los microorganismos.

Experiencias personales con mis colaboradores, tanto en Madrid como en Barcelona, nos han llevado a situarnos en una posición en apariencia contradictoria, según utilicemos plásticos laminados o plásticos moldeados por soplado.

En primer lugar efectuamos las experiencias encaminadas a comprobar la permeabilidad o impermeabilidad microbiana, frente a las bacterias con láminas de plástico de 0,1 mm. de grosor.

Las bacterias que hemos enfrentado a los plásticos en cuestión ha sido: *Estafilococos*, *Subtilis*, *Coli*, *Sarcina* y *Céreus*, todas ellas cultivadas en medio líquido (caldo común).

En tubos de vidrio de un diámetro de 20 mm. Y de una longitud -de 250 mm., abiertos por ambos extremos, hemos procedido a efectuar un estrangulamiento a la distancia de 100 mm. de una de las bocas, siendo el diámetro interno de dicho estrangulamiento de 10 mm. Hemos colocado la lámina de plástico de elección, de forma que cubra la abertura extrema de la rama más corta y ligamos fuertemente los extremos de la lámina en el estrangulamiento del tubo, por medio de un hilo de nylon de 0,5 mm. de grosor, de forma que quede fuertemente atado y con garantía de hermeticidad. Colocada de tal modo, la lámina de plástico, recortarnos los picos sobrantes por encima de la ligadura. Tal disposición de la lámina recuerda a una bolsa que encierra en su interior la rama más corta del tubo.

El material de vidrio lo hemos esterilizado al horno de Pasteur a 180°C. durante un tiempo de ciento veinte minutos. El material de plástico lo hemos esterilizado en vitrina de U. V. durante ciento veinte minutos y a una distancia del foco emisor de dicha radiación U:V: de 50 cm. Y lámpara de 15 W.

El montaje del sistema, así como el llenado con el medio de cultivo y el taponado con torunda de algodón de la boca no cubierta con la lámina de plástico, lo hemos efectuado en vitrina estéril guardando las precauciones de la más rigurosa asepsia.

El tubo con la bolsa de plástico, una vez lleno de caldo común hasta una distancia aproximada de 120-130 mm. de la abertura cubierta

por torunda de algodón, deja en estas condiciones una cámara de aire en la parte superior de las bolsas, lo que demuestra la hermeticidad del cierre.

Una vez dispuestos los tubos, los hemos introducido en bicales llenos de caldo común, en los que hemos sembrado el microorganismo de experiencia. La bolsa se sumergía en el bocal que contenía medio de cultivo sembrado, hasta el nivel de la cámara de aire. Transcurridos treinta días hemos procedido a la lectura, comprobando si había crecimiento 'en el interior de las bolsas. Hemos observado que la cámara de aire ha disminuido notablemente y en la mayoría ha desaparecido, pero en ningún caso hemos apreciado extravasación de líquido.

Como garantía de crecimiento, en cada serie hemos procedido a efectuar un control vacunado.

Hemos llegado a la conclusión de una total impermeabilidad de los plásticos (Polietileno, Polipropileno, Cloruro de Polivinilo, Poliestireno, Nylón y Acetato de 'Celulosa), frente a las bacterias procedentes de la colección microbiana Liofilizada de la Cátedra: *Microccus aerus*, *B. Subtilis*, *Escherichia coli*, *Sarcina lutea* y *B. Céreus*.

No obstante, repitiendo las mismas determinaciones con los mismos plásticos, pero procedentes de láminas obtenidas por soplado y con el mismo grosor, se obtuvo permeabilidad bacteriana en todos los casos, lo que nos induce claramente a situarnos en una postura de gran reserva antes de utilizar los plásticos procedentes de un tipo u otro de manufacturas, para el acondicionamiento de Medicamentos o Alimentos.

ESTERILIZACIÓN

Los métodos clásicos de esterilización por calor seco o húmedo quedan, en el caso particular de los materiales plásticos de más directa aplicación farmacéutica, totalmente limitados por sus características de termoplasticidad, debiendo recurrirse a otras técnicas, que no necesiten temperaturas superiores a 100° C. como factor esterilizante. La esterilización por medio de agentes químicos (142-146) ha solucionado una parte del problema, pero existen numerosos inconvenientes que limitan sus posibilidades. Últimamente son objeto de gran atención las radiaciones de alta frecuencia (147-155), pero tal como indica P. Bo-

net Maury (156), su aplicación industrial se ve restringida por razones económicas y técnicas (157-168).

No obstante un aspecto de la esterilización de los materiales plásticos, que no había sido considerado por investigador alguno, tuve ocasión de abordarlo mediante la Tesis Doctoral del Dr. M. Ventín (169), que se llevó a cabo bajo mi dirección en la Cátedra de Microbiología y Técnica Bacteriológica de la Facultad de Farmacia de Barcelona, a la que tantos vínculos afectivos y profesionales me unen y que fue objeto de las máximas calificaciones, premios y galardones científicos. Por no haber encontrado bibliografía sobre el particular en aquel entonces, pese a haber agotado todas nuestras posibilidades de la recopilación de trabajos precedentes, creímos conveniente realizar un estudio exploratorio del tema y presentarlo en comunicaciones (170-172), con el fin de fijar nuestro punto de partida. Tal problema lo planteamos de forma experimental de modo que pudiéramos llegar a determinar de manera sistemática la transparencia de algunos: materiales plásticos a la radiación U. V. de acción germicida, con el fin de comprobar si existía o no la posibilidad de esterilizar recipientes plásticos herméticos, por transparencia a dicha radiación, y en el caso de que esta posibilidad existiera, considerar si es suficiente para admitirla como solución práctica del problema.

Planteado así el objeto de nuestro estudio, indicamos dos vías resolutorias -biológica y física-. Las cuales, de por sí, deben ser solución completa al problema, a la vez que en sus consecuencias últimas tienen que coincidir dentro de los márgenes de error.

El estudio biológico, que podemos apuntar como eminentemente experimental, nos permitió obtener los porcentajes de supervivencia. del germen patrón, en función del tiempo y de la energía U. V. que, procedente de nuestro sistema, se hubiera transmitido a través de los distintos plásticos, dispuestos en espesores seriados.

Del estudio físico, y partiendo de consideraciones energéticas, pudimos conocer la energía transmitida a través de los plásticos, en función del espesor.

Tanto de los resultados biológicos como de los físicos, y basándonos en un punto de entronque común -la curva de letalidad de nuestro sistema de trabajo y un conocimiento exacto de la energía germicida disponible-, pudimos conocer, biológicamente, la energía

necesaria para producir un determinado porcentaje de letalidad, al tiempo que, físicamente, nos permitió confeccionar unas tablas teóricas de supervivencia y la gráfica general correspondiente al estudio comparativo de la energía transmitida a través de los plásticos, en donde quedan representadas, en ordenadas, la energía transmitida y, en abscisas, los espesores de los plásticos. De forma que obtenemos gráficamente funciones que nos indicaron, para un espesor dado, cual es el plástico que permite mayor paso de energía radiante y, por consiguiente, una mayor eficacia en nuestro sistema. A la derecha quedan representadas, en *ordenadas*, los tiempos necesarios para producir esterilidad y, en abscisas, la energía radiante germicida.

Con lo que se puede concluir en la afirmación de los siguientes puntos:

Los plásticos estudiados son transparentes, dentro de amplios márgenes, a la radiación U. V. de acción germicida.

Su transparencia disminuye exponencialmente con el espesor, de acuerdo con la ley de Lambert, específicamente para cada longitud de onda. En conjunto, la relación entre energía que se transmite y espesor es de carácter exponencial.

El grado de transparencia viene sujeto a la longitud de onda de la radiación y a las características estructurales y constitucionales de cada plástico.

En general, para espesores suficientemente pequeños, la transparencia es excelente para todos los plásticos y, en especial, para el polietileno y el polipropileno. Para espesores mayores, sólo merecen atención los que presentan el metacrilato y el triacetato de celulosa, a los cuales les sigue, en muchísima menos importancia, el acetato de celulosa y el cloruro de polivinilo.

Existe, por tanto, posibilidad de esterilización de los plásticos estudiados por transparencia a la radiación U. V. de acción germicida, dentro de ciertos márgenes de tiempo de espesor.

CONCLUSIÓN

No debo ni puedo omitir traer a este discurso inaugural el pensamiento riguroso, científico y profundo de un gran maestro español:

de un sabio de nuestra Biología y Patología que se ocupó con gran interés de los problemas de la patología infecciosa.

Me refiero a Gregario Marañón, quien, además, fue mi maestro y guía en la ciencia.

Señalaba él, con ocasión de una conferencia pronunciada con motivo del centenario de la muerte de Jenner, que «aquel hombre intuyó el método profiláctico de defensa contra los procesos infecciosos de su época, dando lugar a la inmunización activa mediante la vacunación, a lo que llegó de una forma tan empírica» -decía Marañón en aquel discurso- «que el valor de un hecho científico depende no tanto de su propia eficacia inicial como de la posibilidad de que sea el núcleo, si las circunstancias le favorecen, de otros descubrimientos cuya importancia puede eclipsar la del hecho primitivo. La Historia está llena de ejemplos y hallazgos cuya resonancia llenó el mundo al nacer y que rápidamente se olvidaron, y a la vez, de ideas y hechos que parecían sencillos y fueron más adelante el punto de partida de hallazgos trascendentales». Hasta aquí, Marañón. Y así, se abrió el camino que años más tarde habría de seguir Pasteur para desterrar de la faz de la tierra un proceso infeccioso como la rabia, que tenía, en su época un índice de mortalidad del 100 por 100. Por el mismo sendero, en España, Ferrán con su descubrimiento erradicó las epidemias coléricas que aterrorizaron a nuestros abuelos. La peste bubónica, la fiebre amarilla, y tantos otros procesos infecciosos, para llegar al reciente descubrimiento de Salk y Sabin con su vacuna antipoliomelítica, pueden afrontarse sin pavor, aunque de vez en cuando, aún hoy en día, algunos de ellos levantan su trágica amenaza sobre los hombres, lo que no debe servir sino de estímulo y acicate para los jóvenes investigadores. No queremos tampoco dejar de recordar aquí el hallazgo de la inmunización activa mediante sueros que, gracias a los trabajos de Behring, Roux y Ramón, ha proporcionado la terapéutica de las enfermedades más terribles que han azotado a la humanidad, llenando de espanto a las madres que veían, impotentes, morir a sus hijos en medio de un cuadro verdaderamente trágico; difteria, tétanos y gangrena.

Nos identificamos también con aquel pensamiento de Marañón: «...y, al fin, cada infección tendrá una vacuna que la hará inofensiva. El hombre entonces habrá conseguido una de sus victorias más

señaladas e ingeniosas sobre la Naturaleza: esto es, utilizar cada microbio para anular a sus semejantes, dar la batalla a cada germen con pequeñas legiones organizadas de esos mismos gérmenes, como se emplearía a una tropa de esclavos disciplinados para combatir las tribus de sus propios hermanos». Por último, pues, queremos abrigar la esperanza de que también llegue el día en que, salvado el camino que todavía falta por recorrer, se puedan aplicar estas terapéuticas al cáncer. Desde luego, se han conseguido algunos éxitos en este empeño, vacunando animales contra cánceres debidos a virus, pero en el hombre, el problema tropieza con la dificultad de realizar experiencias en directo. Si bien es cierto que en Estados Unidos se han realizado algunas pruebas con voluntarios, se trata de cánceres de piel y, por tanto, menos graves. El camino a recorrer es, como acabamos de decir, todavía largo.

¡Señores! Claro que con estas ideas, mi deber era recluirme en el laboratorio y no salir al proscenio, como hoy lo hago. Pero creo que cada uno de nosotros tenemos el deber de entregar todas nuestras modestas fuerzas al círculo especialista donde se desenvuelven nuestras actividades; por eso yo he venido a ofrecerme como un elemento más, por insignificante que sea, de la gran fábrica del saber.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Enciclopedia de Plásticos Modernos. Ed. de 1962, p. 19.
- (2) SIMONDS-WEITH y BRIGELOW: *Tratado general de plásticos*.
- (3) DOUHAIRIE, B.: «Lab. Pharm.», 79, 13 julio 1960.
- (4) «Il Farmaco», Ed. Pr., 1, 51, enero 1962.
- (5) RODENYS, A.: «J. Pharm. Belg.», 504, sept.-oct. 1963.
- (6) CHILD, C. L.: «J. Pharm. Pharmacol.», 973, nov. 1955.
- (7) AUTIAN, J.: «Am. J. Hosp. Pharm.», 18, 329, 1960.
- (8) BARKMAN, R. y col.: «Franc. Pharm.», 11, 65, nov. 1960.
- (9) AUTIAN, J.: «Bull. Parent. Dryg. Assoc.», 4, 1, 1960.
- (10) BREARD, P.: «Bull. Soc. Pharm. Nancy», 40, 25, 1959.
- (11) DORROIS, Y.: «Lab. Pharm.», 84, 23, mayo 1961.
- (12) DENOEL, A. y col.: «J. Pharm. Belg.», 11, 2, 384, nov.-dic. 1960.
- (13) FALCK, W. y col.: «Pharm. Ind.», 22, 441, 1960.
- (14) SCAROLA, G.: «Corriere Farm.», 15, 304, 15-10, 1959
- (15) JAMINET, F.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 10, 577, oct. 1960. «Il Farmaco», Ed. Pr., 11, 639, nov. 1960.
- (16) — — y col.: «Rev. Port. de Farm.», X, 3, 178, jul.-sept. 1960.
- (17) MACARELLI, E.: «Il Farmaco», Ed. Pr., XVII, 5, 300, mayo 1962.
- (18) VIEUX, M.: «Prod. Pharm.», 10, 509, oct. 1958.
- (19) WAHL, M. H.: «Bull. Soc. Pharm. Nancy», 40, 9, marzo 1959.
- (20) «El Farmacéutico», vol. XXVIII, núm. 3, p. 38, marzo 1952.
- (21) AUTIAN, J.: «Drug. Standards», 101, jul.-ag. 1961.
- (22) — — «Bull. Parent. Drug. Assoc.», 4, 1, 1960.
- (23) BARKMAN, B.: «Franc. Pharm.», 655, nov. 1960.
- (24) BLOMET, J.: «Lab. Pharm.», 23, mayo 1959.
- (25) DARROIS, J.: «Lab. Pharm.», 23, marzo 1961.
- (26) DENOEL, A.: «J. Pharm. Belg.», 384, nov.-dic. 1960.
- (27) DOUHAIRIE, B.: «Lab. Pharm.», 13, julio 1960.
- (28) I. M. S. «La Chimie Ind.», 1202, 1961.
- (29) JAMINET, F.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 639, 1960.
- (30) RAUN, M. A.: «Ion», 126, feb. 1956.
- (31) BRAUN, J.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 15, 639, 1960.
- (32) — — «Il Farmaco», Ed. Pr., 18, 285, 1963.
- (33) KELWETTER, A. y MACARELLI, E.: «Il Farmaco», 18, 475, 1963.
- (34) BRAUN, J.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 285, mayo 1963.
- (35) KIESSWETTER, A. y col.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 475, sept. 1963.
- (36) PINSKY, J., NIELSEN, A. y PARLIMAN: «Mod. Env.», 28, 145, oct. 1945.
- (37) PARLIMAN, J. H. y PINSKY, J.: *Ibid.* 30, 147, julio 1957.
- (38) NIELSEN, A. R. y TEMPLE, E. J.: *Ingeniería de envasado*, 3, 21, enero 1958.
- (39) PARLIMAN, J. H.: «Ann. Perf. Aromat.», 72, 45, dic. 1958.
- (40) NIELSEN, A. R. y TEMPLE, E. J.: *Ingeniería de envasado*, 3, 25, agosto 1958.

- (41) HEISE, B. B., PARLIMAN, J. H. y PINSKY, J.: *Mod. envas.*, 34, 121, dic. 1960.
- (42) PARLIMAN, J. H.: *Ibid.*, 34, 112, enero 1961.
- (43) GALBRAITH, A. D. y KITCHEN, E. A.: «Tapp.», 45, 173, 1962.
- (44) — — *Mod. env.*, 36, 160, sept. 1960.
- (45) BERSIN, TH., BUCHER, K. E. y SCHWARZ, H.: «Arch. Pharm.», 291, 599-610, 1958.
- (46) FREUDWEILER, R.: «Schweiz. Apoth. Ztg.», 96, 391-392, 1958.
- (47) — — «Schweiz. Apoth. Ztg.», 97, 5-9, 1959.
- (48) LANG, E.: «Schweiz. Pharmakopol-Kommission», 1957.
- (49) HUMMEL, D.: «Kunststoffe», 46, 442-458, 1956.
- (50) Normas DIN 53.405-K. 1955/390 y 460.
- (51) Normas DIN 53.381-K. 1955/347; K. 1956/417.
- (52) FRANK, K.: Stuttgart, Berliner Union, 1955.
- (53) STEIGER, K. y DOLDER, R.: «Pharm. Acta Helv.», 29, 311-337 y 341-351, 1954.
- (54) OTTINO, M.: «Boll. Chim. Farm.», 88, 245, 1945.
- (55) HARTEEL, J. (Farmacéutico de los Laboratorios D'Ohain, concesionario para el Benelux de los frascos Flex-Flac): Comunicación personal.
- (56) BERSIN, TH., BUCHER, K. E. y SCHARZ, H.: «Arch. Pharm.», 291, 63, 599, 1958.
- (57) M. R. LEFAUX: *Valeur et limites d'un contrôle analytique des matières plastiques à usage pharmaceutique et medical*. Conferencia pronunciada en la Academia de Farmacia de París, sesión del día 3 de mayo de 1972. Reseñado en «An. Pharm. Franç.» 30, 478 (1972).
- (58) ROGER, C. E., MEYER, J. A., STANNETT, U. y SZWARC, M.: *Permeabilidad de las películas plásticas y papeles recubiertos hacia gases y vapores*. «Tapp. Monograph Series», 23, 12, 1962.
- (59) LEFAUX, R.: *Ensayos de impermeabilidad en moldes de embalajes para supositorios, realizados en polietileno ordinario y polietileno de baja presión*. «Lab. Pharm.», p. 19, mayo 1959.
- (60) PINSKY, J., NIELSEN, A. R. y PARLIMAN, J. H.: *Estudio de la permeabilidad en frascos de polietileno*. «Modern Packaging», 28, 145-155, 216-218 y 221, 1954.
- (61) ROGERS, C. E., STANNETT, V. y SZWARC, M.: *Ibid.*, 44, 715, 1961.
- (62) Referencia, *Ibid.*, 39, 741, 1956.
- (63) MEYER, J. A., ROGERS, C. E., STANNETT, V. y SZWARC, M.: *Ibid.*, 40, 142, 1957.
- (64) ROGERS, C. E., STANNETT, V. y SZWARC, M.: *Ibid.*, 44, 715, 1961.
- (65) MYERS, A. W., ROGERS, C. E., STANNETT, V. y SZWARC, M.: «Tapp. Monograph. Series», núm. 0, 24, 49, 1962.
- (66) ROGERS, C. E., MYERS, A. W., STANNETT, V. y SZWARC, M.: *Programa plástico*, 45, 1957-1958.
- (67) MICHAELS, A. y PARKER, R. B.: «J. Polimer. Sc.», 41, 53, 1959.
- (68) KLUTE, C. H. y FRANKLIN, P. J.: *Ibid.*, 32, 161, 1958.
- (69) BENET, H. A.: *Ibid.*, 24, 386, 1957.
- (70) BRANDT, W. W.: *Ibid.*, 41, 403, 1959.

- (71) LASOSKI, S. W. y COBES, W. H.: *Ibid.*, 36, 21, 1959.
- (72) ALTER, H.: *Ibid.*, 57, 925, 1962.
- (73) MYERS, A. W., ROGERS, C. E., STANNETT, V. y SZWARC, M.: «Tapp.», 41, 716, 1958.
- (74) BENT, H. A. y PINSKY, J.: W. A. D. C., Rapport Técnico, 53, 313, 1958.
- (75) DOUHAIRIE, B.: Tesis doctoral de Farmacia, París, 1956.
- (76) BERENDES, W.: *Permeabilidad para iones*. Informes Ceig, Tomo B, folleto núm. 1, 11-14, 1957.
- (77) BERSIN, TH., BUCHER, K. E. y SCHWARZ, H.: «Arch. Pharm.», 291, 63, 599, 1958.
- (78) MYERS, A. W., MEYER, J. A., STANNETT, V. y SZWARC, M.: «Tapp.», 44, 58, 1961.
- (79) — — MEYER, J. A., ROGERS, C. E., STANNETT, M. y SZWARC, M.: «Tapp. Monograph. Series», núm. 24, 62, 1962.
- (80) WIGHT, C. F., TOMLINSON, J. A. y KIRMEIER, S.: «Drug. Cosmetic Ind.», 72, 766, 1953.
- (81) Noticias documentales. Laboratorio Vifor, Génova, 1959.
- (82) SIVADJIAN, J.: *Medida de la permeabilidad de materiales plásticos y similares para la humedad y agua, mediante el método hidrofotográfico*. «J. Polymer. Sci.», 24, 63-66, 1957.
- (83) KAMMERMEYER, K.: «Chem. English Prog. Serv.», 55, 24, 115, 1959.
- (84) DAVIS, E. G. y KAREL, M.: *Mod. env.*, 33, 208, 1960.
- (85) MYERS, A. W., TAMMELA, V. y SWZARC, M.: *Mod. plásticos*, 37, 139, 1960.
- (86) KUMINS, C. A. y ROTEMAN, J.: «J. Ciencia Plástica», 55, 683, 1961.
- (87) Normas DIN 53.379, K. 1957/493. *Determinación gerimétrica de la permeabilidad de los plásticos al vapor de agua*.
- (88) MAJOR, C. J. y KAMMERMEYER, K.: *Mod. plásticos*, 39, 135, 1962.
- (89) BROWN, W. E. y SAUBER, W. J.: *American Society for Testing Materials* (A. S. T. M.), D, 1434-59.
- (90) BRISTON, J. M.: *Plastics in packaging. III. Permeability of plastics*. Flavour Ind., 1, 779-783 (1970), por «Int. Pharm. Alstr.», 8, 81584 (1971).
- (91) AUTIAN, J. y BREWER, J. H.: «Amer. J. Hosp. Pharm.», 15, 313-317, 1958.
- (92) — — y col.: *Plastics in pharmaceutical practice and related fiels*. «Journal of Pharm. Sciences», Vol. 52, núm. 1, p. 1-23, 1963.
- (93) MARCUS, E., KIM, H. K. y AUTIAN, J.: «J. Amer. Pharm. Assoc. Sc.», ed. XLVIII, 457-462, 1959.
- (94) KIM, H. K. y AUTIAN, J.: «J. Amer. Pharm. Assoc., Sc.», comunicación personal, 1960.
- (95) AUTIAN, J.: «Bull. Parent Drug. Assoc.», 12, 17, 1958.
- (96) — — y DHORDA, C. N.: «Ann. J. Hosp. Pharm.», 16, 176, 1959.
- (97) MARCUS, D., KIM, H. K. y AUTIAN, J.: «J. Ann. Pharm. Assoc. Sc.», Ed. 48, 457, 1959.
- (98) KIM, H. K. y AUTIAN, J.: *Ibid.*, 49, 227, 1960.
- (99) WIGHT, C. F., TOMLINSON, J. A. y KIRMEYER, S.: «Drug. and Cosmetic Ind.», 72, 766, 1953.

- (100) FLUCK, H. y HOFMANN, W.: «Pharm. Acta Helv.», 33, 8-10, 1958.
- (101) «Drug Standards», 103-108, jul.-ag. 1960.
- (102) THOMAS, J. J. y col.: «J. Pharm. Belg.», 17, 3-4, 59, 1962.
- (103) HORNHAUER, H.: «Pharm.», 12, 141-147, 223-232, 1957.
- (104) MIYAWAKI, PAPEL y KOSTENBAUDER: «J. Ann. Pharm. Assoc.», 47, 289, 48, 310-315 y 315-318, 1959.
- (105) DEL POZO, A. y FAULI, C.: *Algunos aspectos relacionados con los frascos de material plástico*. «Galénica Acta», XVIII, 107-111, 1965.
- (106) NACEMI, M.: *Interaction of medicaments with plastics*. «Pakistan Chemist Druggist», 3, 7-8 (1971), por Int. Pharm. Astr., 8, 83837 (1971).
- (107) TOMROCUSKI, S.: *Methods for evaluation of plastics to be used in contact with drugs*. «Polym. Med.», 1, 85-89 (1971).
- (108) CHIOU, W. L.: *Interaction between vitamin A and plastic intravenous fluid bags*. J. A. M. A., 1973, vol. 223, pág. 328.
- (109) HOMROWSKI, S.: *Methods for evaluation of plastics to be used in contact with drugs*. «Polym. Med.», 1971, vol. 1, pág. 85-98 (polaco).
- (110) OETTEL, H., NAUYUN SCMIEDEBERG, S.: *Riesgo sanitario por plásticos*. «Arch. exp. pathol. und pharmacol.», 232, 77-132, 1957.
- (111) REX, H., WILSON y McCORNICK, E.: *Toxicología de resinas sintéticas*. «Ind. Med. and Surg.», 24, 491-496, 1955.
- (112) — — *Toxicología de plásticos*. «Ind. Med. and Surg.», 23, 479-486, 1954.
- (113) BERGER, H.: *Plásticos en envasado de alimentos*. «Kunsts-otte», 47, 151-152, 1957.
- (114) *Informe de la toxicidad de los plásticos*. «British Plastics Federation», 47-48, Piccadilly, Londres.
- (115) BORY, R., LECOCQ, J. y NEGRI, R.: «Arch. Maladies proffes.», Med. Travail Séc. Soc., 16, 102-107, 1955.
- (116) MASSMANN, W.: *Investigación con animales de experimentación de la tolerancia de la piel a polvos de plástico*. «Berufsdermatosen», 3, 168-186, 1955.
- (117) SIBOULET, M. A.: *Dermatitis por resinas sintéticas*. «Arch. Maladies proffes.», Med. Travail Sécurité Soc., 16, 108-109, 1955.
- (118) ELLIOT, N. y DORMAN: *Dermatitis y resinas*. «S. P. E. Journal», 13, 25-26, 1957.
- (119) GRANDJEAN, E.: *Peligro de dermatosis a causa de resinas*. «Brit. J. Ind. Med.», 14, 1-4, 1957.
- (120) MORGENSTERN, A. y KAISER, W.: *Papel de los materiales sintéticos como alérgenos*. «Deut. Med. Wochschr.», 80, 1743-1744, 1955.
- (121) SCHUPPLI, R.: *Eczemas por plásticos*. «Dermatología» (Basilea), 110, 7-11, 1955.
- (122) MALTEN, K. E.: *Eczemas de plásticos, un problema de la higiene industrial*. «Geneeskunde», 101-B, 19-25, 1957.
- (123) FARBE UND LACKE: 56, 25, 1950.
- (124) DIE NEUE VERP.: 3, 325, 1950.
- (125) ROMPP, H.: «Chemie Lexicon Ed. Franck.», Stuttgart, 1953.
- (126) DELORME, J.: *Les conquêtes des Matières plastiques*. Ed. Amphora, París.

- (127) ZIMMERMANN, L.: *Toxicidad y consideraciones acerca de su empleo en el envasado*. «Medicamenta» Ed. Farm., XIV, 121, 167-174, 1955.
- (128) JAMINET, F.: *Journée scientifique du 20 mars 1960*. Conferencias y comunicaciones. Círculo de antiguos alumnos del Instituto A. Gilknet, Lioja.
- (129) — — *Journée scientifique du 20 mars 1960*. Círculo científico de antiguos alumnos del Instituto A. Gilknet, de Lieja.
- (130) HUEPER, W. C.: «Am. J. of Clin. Path.», 34, 4, 328-333, 1960.
- (131) — — «Arch. of Path.», 67, 589-617, 1959.
- (132) — — «Path. Microbiol.», 24, 77-106, 1961.
- (133) OPPENHEIMER, B. S. y col.: «Cancer Res.», 15, 333-340, 1955.
- (134) — — «Acta Intern. Union against cancer», 15, 659-662, 1959.
- (135) RUSSELL, F. E.: «J. Nat. Cancer Inst.», 3, 305-312, 1959.
- (136) KOGAN, A. H. y TUGARINOVA, V. N.: «Vop. Onkal.», 5, 540-545, 1959.
- (137) BRUNNER, H.: «Arzneimittel Forschung», 9, 396-399, 1959.
- (138) HARRIS, D. K.: «Brit. J. Ind. Med.», 221-229, 1959.
- (139) VENTÍN, M.: *Estudio sobre la impermeabilidad de las materias plásticas frente a las bacterias*. Comunicación. II Convención bienal de la Ind. Farm. Esp., 6 al 9 de marzo 1963. Madrid.
- (140) BAUMGARTNER, H.: *Examen microbiológico de plásticos modernos a emplear en el envasado*. «Ernährungsforsch.», 2, 117-120, 1957.
- (141) K. I. LETCHER y cols.: *In-use contamination of i. v. solutions in flexible plastic containers*. «Am. Journ. Teorp. Pharm.», 29, 673 (1972).
- (142) PETENELLA, G.: «Il Farmaco», Ed. Pr., Vol. XVIII, 6, 347, junio 1963.
- (143) BAKERMAN, H., ROMIE, M. y col.: «J. Agr. Food Chem.», 4, 956, 1956.
- (144) GRUNDY, W. y col.: «J. Am Pharm. Assoc. Sci. Ed.», 46, 439-442, 1957.
- (145) MINER, L. C.: «Amer. J. Hosp. Pharm.», 16, 21, 84-90, 1959.
- (146) PONCI, R.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 12, 460-466, 1957.
- (147) MAYERNTK, J. J. y col.: «J. A. P. A., E. C.», 16, enero 1957.
- (148) CHIM. E L'IND.: 42, 11, 1301, nov. 1960.
- (149) GIALDI, F.: «Il Farmaco», Ed. Pr., Vol. IX, 6, 327, 1954.
- (150) GUILLOT, M.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 10, 605, oct. 1959.
- (151) MÓNICA, P.: «Il Corr. Farm.», 3, 43, febr. 1961.
- (152) PAGANI, G.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 2, 116, febr. 1960.
- (153) BONET-MAURY, P. y LORMAND, CH.: «Ann. Pharm. Franc.», 17, 35-42, 1959.
- (154) HUILLOT, M.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 10, 605, oct. 1959.
- (155) PAGANI, G.: «Il Farmaco», Ed. Pr., 10, 605, oct. 1959.
- (156) BONET-MAURY, P.: «Ann. Pharm. Franc.», Vol. 21, 2, febr. 1963.
- (157) ALEXANDER, P.: «Proc. Roy. Soc.» (London), 223, 392, 1954.
- (158) BALLANTINE, D. S.: «J. Polymer Soc.», 8, 410, 1954.
- (159) DAVIDSON, W. L.: «J. Appl. Phys.», 19, 427, 1948.
- (160) HENLEY, E. J.: «Modern Plastics», 32, 98, 1955.
- (161) LAWTON, E. J. y BALWIT, J. S.: «Am. Ind. Eng. Chem.», 46, 1703, 1954.
- (162) LITTLE, K.: «Nature», 173, 680, 1954
- (163) RYAN, J. W.: «Modern Plastics», 31, 152, 1953.

- (164) SISMAN, O. y BOPP, C. D.: «U. S. Atomic Energy Commission O. R. N. L.», 928, junio 1951.
- (165) HORHAMER, L. y col.: «Archiv. der Pharm.», 4, 284, 1951; 7, 22, 1952.
- (166) SALDI, A. y col.: «Il Farmaco», Ed. Pr., VIII, 2, 54, febr. 1953.
- (167) HETTICHE, H. O.: «Munch. Med. Woch.», 29, 798, julio 1953.
- (168) LOT, F.: «Le Moniteur», 561, 423, marzo 1963.
- (169) VENTÍN, M.: Premio Ciudad de Barcelona 1968, «Archivo Histórico de la Ciudad» (consignado).
- (170) — — *Permeabilidad de las radiaciones U. V. de acción bactericida en materiales plásticos*. Reunión Científica de Microbiólogos Españoles. Madrid, nov. 1962.
- (171) — — *Posibilidad de esterilización de recipientes plásticos por transparencia a las radiaciones U. V.* II Convención biennial de la Industria Farmacéutica Española, Madrid, abril 1963.
- (172) — — *Contribución a la esterilización de envases de plástico*. Sociedad Farmacéutica del Mediterráneo Latino, Ferrara, Venecia, mayo 1964.
- (173) RUIZ GÁRATE, J. L., SÁNCHEZ VELLISCO, C. y GASTÓN DE IRIARTE, E.: *Estudio de la permeabilidad a los microorganismos en los envases plásticos del agua de mesa*. «Anales de Bromatología», Madrid, 1974.

**DISCURSO
DE
CONTESTACION**

POR EL ACADÉMICO NUMERARIO
EXCMO. SR. D. FLORENCIO BUS-
TINZA LACHIONDO

Excmo. Sr. Director:

Excmos. Señores:

Señoras, Señores:

Quiero primeramente expresar mi gratitud al Excmo. Sr. Director de esta Real Academia de Farmacia que me ha designado para contestar al discurso del Prof. Dr. Elíseo Gastón de Iriarte y para darle la bienvenida en nombre de esta Docta Corporación.

Es para mí un gran privilegio y además me proporciona una gran alegría presentar la biografía de nuestro distinguido recipiendario y un breve comentario acerca de su discurso.

Rindo culto fervoroso a la *Amistad*, palabra de la que dijo Ovidio: *Illud amicitiae sanctum et Venerabile nomen* y mi amistad con Eliseo arranca desde el año 1932, hace cuarenta y tres años, y nos conocimos por primera vez precisamente en esta casa, cuando era Facultad de Farmacia, en el piso de arriba, en el Laboratorio de Bacteriología.

Pero a pesar de a lo que obliga la amistad, he tenido en todo momento presente la sentencia clásica *Amicus Plato, arnicus Socrates, sed mejor veritas* -Platón es mi amigo, Sócrates es mi amigo, pero lo es más la verdad-. Por ello me he esforzado en presentar el análisis de su obra docente y científica con la mayor objetividad y confío en que mi trabajo justificará plenamente el acierto de esta Real Academia al nombrarle para ocupar la vacante que dejó al fallecer nuestro ilustre compañero Prof. D. Ramón Portillo, a quien todos estimábamos por su gran valía científica y también por sus excelsas cualidades humanas.

Biografía

Don Eliseo Gastón de Iriarte Sanchiz nació en Madrid, el 10 de mayo de 1910. Hijo de D. Antonio y de María Ana. Su padre fue marino de guerra, contralmirante, habiendo permanecido el apellido tanto el paterno como el materno permanentemente en el escalafón de nuestra marina de guerra durante doscientos años.

Quedó huérfano de padre a los once años. Cursó el Bachillerato en el Colegio de San Isidoro y luego en el Colegio de Huérfanos de la Armada.

La licenciatura de Farmacia la terminó durante el Curso 1931-32. Desde el segundo curso de la licenciatura de Farmacia, o sea a los diecisiete años, entró a trabajar en el Laboratorio del Instituto de Patología Médica del Hospital Provincial, cuyo Director era el Doctor Marañón, y aquel Maestro extraordinario, excepcional, aquel *Homo Universalis*, que fue D. Gregorio, encendió en Eliseo, como en tantos otros, la llama del entusiasmo por la investigación y por todo lo que fuera noble, generoso y justo.

Siempre le ha considerado al Profesor Marañón como *su primer maestro*, y empleando sus palabras: *a quien debo todo cuanto soy, todo cuanto sea, pues de él aprendí sobre todas las cosas a ser hombre, a ser ferviente católico, humano, afectuoso, sincero, a decir siempre la verdad y a tener ese amor al prójimo y a intentar ayudar con mi modesta persona al bienestar de nuestros semejantes.*

Y desde la edad de los diecisiete años, en que se puso en contacto práctico con los microbios, ya no iba a abandonar nunca su estudio. Veamos lo que dijo años después, el 8 de diciembre de 1949, en una conferencia que pronunció en la Facultad de Farmacia de Barcelona:

La vida del mundo microscópico ha sido siempre para mí el océano infinito hacia el que apunté mi espíritu de observación y mi deseo de crear. Por eso es la Microbiología la Ciencia que me atrae y sugestiona, que lleva a su camino toda mi preocupación profesional lo constituye el límite de mis ambiciones.

Curso 1932-33 hizo las asignaturas del Doctorado en Farmacia. En enero de 1933 es nombrado Profesor Analista de los Servicios de Bacteriología y Metabolismo del Laboratorio del Instituto de Pato-

logía Médica, cargo que desempeñó hasta que ganó la Cátedra de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona sin que durante todo ese período cobrara nada por dicho servicio.

Siguió los cursos de postgraduados, 1931 hasta 1936, trabajando en «Ibys» al lado y bajo la dirección del distinguido Microbiólogo Don Antonio Ruiz Falcó.

Al año de terminar la licenciatura atendió como analista clínico al primer enfermo particular del Dr. Marañón y continuó mereciendo la confianza de tan distinguido clínico hasta que se incorporó a la Facultad de Farmacia de Barcelona.

Profesor de la Consulta de Análisis Clínicos y encargado de la Farmacia y Analista Clínico del Hospital Homeopático de S. José desde 1939 hasta ahora, cediendo en todo momento sus honorarios en beneficio del Hospital. El 18 de mayo de 1935 fue elegido Miembro de la Academia Nacional de Farmacia y disertó *sobre la acción hipoglucemiante de Cynara scolymus*, pasando el 14 de octubre de 1949 a Académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia.

Fue ayudante de Clases prácticas, luego auxiliar temporal, luego Profesor adjunto por oposición de la Cátedra de Microbiología de la Facultad de Farmacia de Madrid, hasta que ganó por oposición, junio de 1949, la Cátedra de Microbiología Aplicada y Técnica Microbiológica de la Facultad de Farmacia de Barcelona. En dicha oposición *escogió* como *Lección Magistral* el tema sobre *Microbiología de las aguas del mar* y presentó como trabajo inédito para la oposición *La presencia del Bacteriófago como medio de diagnóstico en las aguas residuales del alcantarillado de Madrid*, trabajo de gran utilidad desde el punto de vista sanitario y en aquella fecha llenaba un vacío existente, ya que era el primer trabajo de este tipo que se realizaba en relación con las aguas residuales del alcantarillado de Madrid. En dicho trabajo halló relación entre los bacteriófagos aislados de las aguas residuales y los casos de tifus oficialmente declarados. El análisis sistemático orientado hacia la investigación del bacteriófago en las aguas residuales ofrece gran interés, ya que este procedimiento permite llegar a localizar los brotes locales y los portadores de gérmenes antes que por ningún otro procedimiento epidémico.

En Barcelona fue nombrado Decano de la Facultad de Farmacia en marzo de 1964 y Vice-Rector de la Universidad el 9 de enero de 1969.

Fue Secretario y Vice-Presidente de la Real Academia de Farmacia de Barcelona, Analista del S. O. E., Jefe del Laboratorio de Análisis Clínicos de la Obra Sindical del 18 de Julio, y Director Técnico del Instituto de Terapéutica Experimental Behring desde el 14 de diciembre de 1950, hoy Instituto Bayer de Terapéutica Experimental (Sección de Veterinaria).

Tiene la carrera de Medicina, que estudió por sugerencia de su Maestro el Dr. G. Marañón, y es también Académico corresponsal de la Real Academia de Medicina de Madrid.

Ha trabajado con los Profesores Harrington y Brieger en Londres y Cambridge. Ha asistido a varios Congresos Internacionales. Es miembro de distintas Sociedades Científicas Nacionales y Extranjeras.

No es posible enumerar en pocas líneas todos sus méritos y las distinciones de que ha sido objeto, pero mencionaré las siguientes:

Por ser descendiente del heroico General Apodaca, está en posesión de la medalla de oro conmemorativa del Centenario de las Cortes Constituyentes y Sitio de Cádiz.

Está en posesión de la medalla de oro de la Cruz Roja Española, de la Encomienda con placa de la Orden de Alfonso X el Sabio, de la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad, y de la medalla de oro de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona.

Pero a pesar de todas estas distinciones y condecoraciones el Profesor E. Gastón de Iriarte es un hombre sencillo y humilde. Su *gesto* noble de gratitud en las líneas que ha dedicado al Profesor Dr. Federico Mayor Zaragoza revelan su humildad. Sí Mi buen amigo Eliseo es humilde y asequible a todos, sean compañeros o alumnos, y ¡qué preciosa cualidad es la Humildad!, base y fundamento de todas las virtudes. La Humildad es el principio de la Sabiduría; y como San Agustín decía: *El hombre de Ciencia debe poseer Humildad, Humildad y Humildad.*

Y quiero recordar la preciosa frase del autor de la Gioconda, Leonardo da Vinci: *Las espigas vacías yérguense soberbias; las que*

están llenas de grano se inclinan humildemente hacia la tierra, su madre.

El Magisterio del Profesor Gastón de Iriarte ha sido completo, porque al lado de una docencia fecunda ha realizado una labor de investigación ejemplar y ha dirigido hasta el presente 27 tesis doctorales.

Quiero señalar que en los cinco años que lleva al frente de la Cátedra de Microbiología, Inmunología y Virología de la Facultad de Veterinaria de Madrid, ha organizado buenos Laboratorios de Trabajo para los alumnos y de Investigación para sus colaboradores y doctorandos. He tenido la oportunidad de visitar su Departamento en la Facultad de Veterinaria y por ello puedo asegurar que allí se respira un ambiente de trabajo y un culto fervoroso a Pasteur, Koch, Ferrán, Flerning, Waksman y otras figuras estelares de la Historia de la Microbiología. Conforme lo había hecho antes en la Facultad de Farmacia de Barcelona, ha sabido contagiar su entusiasmo por la investigación a buen número de alumnos en la Facultad de Veterinaria y ya lleva dirigidas cinco tesis doctorales en Veterinaria.

Con el Prof. Dr. A. del Pozo dirigió la *Enciclopedia Farmacéutica*, contribuyendo con los capítulos dedicados a Microbiología y los dedicados a Esterilización de Inyectables, Control Microbiológico de la Esterilidad de Inyectables y otras Formas Farmacéuticas y Control de Apósitos.

Su libro más reciente, *Técnicas, análisis y controles en Microbiología*, es el resultado de treinta y cinco años de convivencia en el Laboratorio con los alumnos, ejercicio profesional en los tres estamentos sanitarios y participación directa en la Clínica e Industria. Es un excelente manual eminentemente práctico.

No me es posible analizar aquí en pocas líneas, en pocos minutos, toda su labor investigadora, porque prácticamente le han interesado todos los campos de la Microbiología Aplicada. Me referiré únicamente a alguno, de sus trabajos.

Vacunoterapia antituberculosa experimental

Estimo que el trabajo de mayor mérito del Profesor Gastón de Iriarte es el titulado Estudio sobre vacunoterapia experimental. Ese

fue el título de su tesis doctoral en Farmacia, leída el 4 de octubre de 1944 y resultado de catorce años de investigación, ya que hacia el 1930, es decir cuando tenía veinte años, empezó a interesarse en el estudio del bacilo causante de la tuberculosis y acometió con entusiasmo la difícil empresa de aportar algo nuevo en la lucha contra la peste blanca.

Tenía la ilusión de descubrir algo que pudiera servir para evitar o curar esa enfermedad.

El tema apasionaba a mi buen amigo. Sin medios, sin ayuda de ninguna clase en aquellos tiempos, durante muchos años tuvo que improvisarlo todo. Puedo afirmar que Elíseo, durante la etapa de sus investigaciones sobre el Bacilo de Koch y lucha contra la tuberculosis, fue un *investigador heroico*, que se pasaba noches enteras en el Laboratorio para realizar cada hora las filtraciones de sus cultivos.

Veamos lo que dice en la dedicatoria de su tesis:

Mi estudio sobre "Vacunoterapia antituberculosa" se os ofrece como una manifestación de mis inquietudes por el grave mal que aflige al hombre.

Nos hemos creído obligados a contribuir con nuestro modesto esfuerzo como aficionados a la Bacteriología en el estudio de tan grave problema social.

Nuestra máxima aspiración será que este trabajo, por insignificante que sea, aporte algún dato interesante a la gran obra de investigación que la Ciencia ha emprendido hasta llegar al final victorioso que todos nos proponemos alcanzar, para librar a nuestros semejantes de este azote de la Humanidad.

Sigo copiando de su tesis:

Hemos repetido en 40 cobayas la prueba de inyectarles los productos obtenidos por filtración de un cultivo de B. de Koch previo tratamiento con lámpara de cuarzo y separados diariamente, a partir de las veinticuatro horas de practicada la siembra hasta el día o dos días antes que el cultivo muestra todos los caracteres típicos del desarrollo completo (raspando el cultivo nos daba bacilos, ácido-alcohol resistentes, morfológicamente identificables con el típico

Koch). A los cobayos así preparados les inoculábamos estos mismos bacilos, siendo imposible conseguir su tuberculización, ni por vía submamaria, intra eritoneal, intrapleural, ni otra alguna, ni aún por pulverizaciones en tráquea de suspensiones de gérmenes. Sin embargo, estos mismos gérmenes tuberculizaban a cobayos hermanos gemelos de los anteriores, produciéndoles manifestaciones típicas dentro de los quince a treinta días siguientes, como la infartación de los ganglios inguinales en forma típica morfológica e histológicamente. Dejando progresar la tuberculización pulmonar podíamos observar en las autopsias la presencia de cavernas pulmonares o lesiones renales.

Probada la acción inmunizante de los filtrados, estudió la acción curativa de los mismos sobre 90 cobayos enfermos tuberculizados, observando la desaparición progresiva de sus manifestaciones tuberculosas como la desaparición del infarto ganglionar, el cierre de chancros, normalización de la gráfica de peso y temperatura y su total restablecimiento y curación, y en la autopsia pudo observar la cicatrización total de las múltiples lesiones típicas de la tuberculización.

Es decir, llegó a la conclusión de que la acción de los filtrados no es sólo *inmunizante* sino *curativa*.

En otros 322 casos estudiados obtuvo algunos resultados negativos cuyo análisis le demostró que el efecto inmunizante de los filtrados no tenía lugar cuando la prueba de la tuberculización subsiguiente se hacía con cepas distintas a las que habían servido para obtener los filtrados inmunizantes. Tampoco actuaban los filtrados con acción curativa cuando procedían de cepas diferentes a las que se habían utilizado para provocar la tuberculosis en el animal de experimentación.

La interpretación que él daba era que en los productos de filtración del cultivo del bacilo de Koch existe alguna sustancia, producto de metabolismo o bacilo en fase de desarrollo, que actúa indiscutiblemente como antígeno y da lugar a la formación de anticuerpos capaces de prevenir o curar la tuberculosis.

Dado el éxito en la experimentación animal trató el Dr. Gastón de Iriarte a algunos enfermos tuberculosos que habían fracasado a

las terapias clásicas: Ca, neumotórax y toracoplastia, y que continuaban siendo bacilíferos. Jamás cobró ni cinco céntimos a ningún enfermo. Según me ha referido él: *en enfermos totalmente deshauciados he conseguido curación completa de lesiones con cierre de cavernas.*

Pero llegó la quimioterapia antituberculosa: el 30 de octubre de 1944 el primer tratamiento oral humano con PAS y el 20 de noviembre de 1944 el primer tratamiento humano con *Estreptomicina*, y luego los tratamientos combinados, con esos dos medicamentos .Y más tarde con la *hidracida del ácido isonicotínico, etambutol, rifampicina, etc,*

Por una parte los grandes éxitos logrados con la quimioterapia en el tratamiento de la tuberculosis, y por otra lo difícil y el largo tiempo que requería la preparación de su autovacuna, estimo yo que fueran las razones que desanimaron al Dr. Gastón de Iriarte y pasó a otros temas de investigación.

De todas formas hay que consignar que a la *Commowealth and Empire Health and Tuberculosis Conference* (8-10 julio 1947 en Londres) ofreció un resumen breve de una comunicación que iba a presentar pocos días después al IV Congreso Internacional de Microbiología de Copenhague (julio 20-26 1947) con el título de *Vaccine Treatment of Experimental Tuberculosis*, y cuyas últimas líneas decían así:

In all probability there exists , in the products of filtration of Kock cultures, some substances product of metabolism or a bacillus in development phase; a substance which acting as antigen produces antibodies capable of prevention of cure of the Experimental Tuberculosis.

En alguna ocasión le he preguntado a Eliseo: Con tantos años manejando cultivos de *Mycobacterium tuberculosis* y autopsiando a varios miles de cobayos tuberculizados, ¿ no te has contagiado?, y su contestación ha sido: *No me he contagiado, creo que estoy inmunizado.*

Esto me trae el recuerdo del gran clínico francés Laennec, el inventor del *estetoscopio*, autor de la inmortal obra sobre la *auscultación*, en 1819, en la que fijó con claridad los síntomas de la tubercu-

losis y que murió siete años después, en plena juventud, a los cuarenta y cinco años, víctima de esa enfermedad a cuyo estudio consagró su vida realizando centenares de autopsias en individuos muertos de tuberculosis,

También quiero recordar al investigador japonés Noguchi, quien conociendo los peligros de la Costa Amarilla, rehusó escuchar a Flexner y a otros amigos, diciéndoles: *No tengo miedo, quiero terminar este trabajo, he venido al mundo para, terminarlo*, y Noguchi murió a los cincuenta y un años, víctima de la fiebre amarilla.

Y no puedo por menos de expresar: ¡Qué pocas veces estimamos en su justo valor el esfuerzo silencioso de los investigadores, especialmente de los cazadores de microbios y de virus que trabajan continuamente en la *línea de fuego*, luchando sin descanso para vencer a los causantes de muchas enfermedades!

Control microbiológico del papel moneda

También es de gran interés su trabajo *Estudio y control analítico microbiológico del papel moneda*, en colaboración con M^a. Lourdes Llorens, y publicado en *Microbiología española*, V. 10, núm. I, páginas 115-150 (1957). Durante su estancia en Inglaterra se informó que en dicho país analizan desde el punto de vista microbiológico el papel moneda y según la carga microbiana lo retiran de la circulación.

Al volver a España se propuso explorar la carga microbiológica del papel moneda en circulación, pues estimaba que podía ser uno de los principales agentes transmisores de enfermedades infecciosas.

Estudiaron la flora microbiana de billetes de 1, 5, 25, 50, 100, 500 y 1.000 pesetas con fechas variables de circulación, y entre los gérmenes aerobios que caracterizaron figuran: *B. subtilis*, *Sarcina lutea*, *Staph. aureus* y *Staph. albus*, *Streptococcus pyogenes*, *soliarius* y *mitis*, *Pneumo bacilo de Friedlander*, *B. coli aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Corynebacterium. p pseudodiphthariae*, *Diplococcus pneumoniae* y hasta *Mycobaeterium tuberculosis*,

Entre los anaerobios aislaron *Clostridium tetani* y *Cl. Sporogenes*.

También identificaron algunos mohos, tales como *Aspergillus niger* y *Candida albicans*.

Hubo un caso en el que aislaron *Pseudomonas phosphorescens* y *B. sardinae* y sospecharon que el billete podría proceder de una pescadería, como así se confirmó.

Descubrieron que circulaban billetes de peseta de emisiones del 38 que tenían una carga de 18.000 millones de gérmenes por billete,

En el citado trabajo también dieron cuenta de sus observaciones sobre la acción *oligodinámica* de algunos metales, tales como cobre y plata y sugirieron la conveniencia de incorporar pequeñas cantidades de esos metales o de sus sales a las tintas destinadas a la fabricación del papel moneda.

Señala Gastón de Iriarte la conveniencia de establecer el control analítico del papel moneda como base para la retirada de la circulación de aquellos billetes que por su tiempo de emisión y grado de contaminación constituyen un peligro para la salud pública.

Sobre este tema disertó Gastón de Iriarte en la Clínica del Doctor Marañón, en la Universidad, etc. Dicho trabajo tuvo resonancia nacional, ya que habló también por Radio y Televisión y se publicaron entrevistas.

El Director general de Moneda y Timbre pidió explicaciones al Doctor Gastón de Iriarte, porque estimaba que había creado psicosis en el público, y él le contestó así: *Soy microbiólogo y como tal hago los análisis que estimo oportunos, y en este caso concreto mi deber era dar a conocer los resultados*. Estimo que el trabajo de Gastón de Iriarte contribuiría a que se pasara al empleo de la moneda metálica de una y de cinco pesetas.

Este trabajo también ha tenido repercusión internacional, ya que en varios países -Francia, Egipto, Argelia y otros- emplean sales de plata para las tintas de las filigranas del papel moneda.

Me contaba Gastón de Iriarte que a los alumnos que se inician en Microbiología si se les da material patógeno, como puede ser un esputo, lo rechazan, por repugnancia o por miedo; sin embargo, no tenían inconveniente en proceder al control microbiológico del papel moneda de peseta, cuando circulaba, y lo llevaban en sus bolsillos, con lo cual se conseguía que aislaran e identificaran toda clase de gérmenes, muchos de ellos patógenos, incluso el *B. de Koch*. Tam-

bién me ha referido el siguiente caso: Una mujer cambiante de la plaza, ingresó con micosis generalizada en la Sala 46 del Dr. Marañón en el Hospital. Cuando se curó descubrieron que de los billetes que conservaba en su casa se aislaba el mismo germen que el que causó dicha *Micosis*.

Contaminación ambiental en los quirófanos

La contaminación bacteriológica del aire confinado -locales públicos, aulas, salas, etc.-, *la contaminación ambiental en los quirófanos, las infecciones postoperatorias, el control microbiológico de medicamentos, la importancia de la esterilidad de los apósitos* y la necesidad de que sean reconocidos como especialidad farmacéutica, son problemas que le han interesado y a los que ha consagrado muchos años de investigación que se han traducido en diversas publicaciones, conferencias y comunicaciones.

Me referiré únicamente a la *contaminación ambiental en los quirófanos*, tema sobre el que presentó comunicación al VI Congreso Internacional de Higiene, Medicina Preventiva y Medicina Social (18-21 oct. 1971, Madrid).

Como microbiólogo, como paciente operado cuatro veces y movido por sus preocupaciones sanitarias, para reducir al mínimo posible el riesgo de contaminación ambiental en los quirófanos, inició este estudio en la Unidad de Transplante Renal de la Cátedra de Urología de la Universidad de Barcelona y luego ha ido ampliando el campo de investigación.

El aire de los quirófanos de no ser estéril es un vector infectante y posible causa de contaminación al ponerse en contacto con el campo operatorio y la incisión quirúrgica.

Otra fuente de contaminación: Fómites y material mal esterilizado; ropas de cama del enfermo, toallas, ropas de las camillas y mesa de operaciones, apósitos, vendas, guantes, etc., que pueden transmitir infecciones bien directamente o por el peligro que puedan contener. Los instrumentos y material quirúrgico mal esterilizados pueden ser fuente de contaminación (por ej., tétanos por defecto de esterilización del catgut).

Otra fuente de contaminación pueden ser los portadores hospitalarios: médicos y personal auxiliar.

y no menos importante causa de contaminación puede ser la flora del propio enfermo a intervenir.

Dice así el Dr. Gastón de Iriarte: *Si conseguimos la esterilización del aire y estériles son también el instrumental quirúrgico y objetos que se ponen en contacto con el paciente y el cirujano, tomamos las medidas adecuadas para evitar la contaminación del ambiente por el personal médico y auxiliar presente en la intervención y realizamos el estudio bacteriológico de la flora del enfermo, reduciremos al mínimo posible el riesgo de contaminación ambiental de los quirófanos.*

Referente al propio enfermo a intervenir insiste el Dr. Gastón de Iriarte: *En pacientes con marcada disminución de la resistencia a la infección, sobre todo cuando tengan que ser sometidos a intervenciones quirúrgicas delicadas y laboriosas, por ej., en el transplante de órganos, es preciso determinar la flora microbiana del propio paciente. El Laboratorio de Bacteriología hará tomas de fosas nasales, boca y faringe, del pubis, periné y recto del enfermo, estudiando la virulencia de los gérmenes aislados y su comportamiento in vitro frente a los antibióticos y quimioterápicos mediante la práctica de antibiogramas.*

Sobre este interesantísimo tema su hijo Eliseo Gastón de Iriarte y Medrana ha preparado su tesis doctoral de Farmacia.

Control microbiológico mediante hemocultivos en distintos tiempos en individuos que utilizan habitualmente gomas de mascar

Al IX Congreso Internacional de Microbiología, celebrado en Moscú (24-30 julio 1966), presentó dos trabajos, uno sobre *Bacteriemias producidas en las afecciones estomatológicas a consecuencia de extracciones dentarias*, y el otro, en colaboración con J. M.^a Freixas y M.^a Antonia Vilaseca, más original en mi opinión que el anterior, titulado *Control microbiológico mediante hemocultivos en distintos tiempos en individuos que utilizan habitualmente chicles o gomas de mascar*. De gran interés dice Gastón de Iriarte, ya que a su juicio constituye una explicación a ciertos problemas de focos secundarios, muy alejados, producidos por diseminación a través del torrente circulatorio y sistema linfático, de presentación muy lenta, pero cuya

causa inicial creemos pueda ser ésta, dado el paralelismo existente en los resultados obtenidos en los hemocultivos.

Cuando leí dicho trabajo le pregunté al Prof. Gastón de Iriarte: ¿Cómo te vino la idea para realizar esa investigación?, y me contestó: Porque la estadística mayor de reumatismo infeccioso y de endocarditis la daba Estados Unidos, que es el país que consume mayor cantidad de goma de mascar, y agregé, este estudio lo hemos realizado en más de mil enfermos y estoy convencido de que en esos casos verdaderas oleadas de la flora bucal van al endocardio.

Control microbiológico de los mejillones del puerto de Barcelona

El Profesor Gastón de Iriarte ha procurado siempre despertar la vocación de sus discípulos para problemas de importancia sanitaria, uno de los cuales fue el *Control micro biológico de los mejillones del puerto de Barcelona*, y como consecuencia de este trabajo en colaboración con sus Profesores adjuntos, Sres. Ventin y Pedemorite, que duró tres años, realizando unos cuatro mil controles, descubrieron que en las mejilloneras de Barcelona, emplazadas a 500 metros del colector general de las aguas residuales, cada mejillón tenía por término medio unos 90.000 millones de gérmenes, siendo a su juicio ésta una de las causas de la endemia tífica-paratífica de Barcelona.

Este trabajo contribuyó a que se adoptaran medidas legislativas que regulan actualmente el control y depuración de todos los moluscos marinos destinados a la alimentación humana.

Posible acción lito génica del ácido ascórbico

Sobre este tema, y en colaboración con su hijo Elíseo Gastón de Iriarte Medrano y J. L. Ruiz Gárate, presentó al XI Congreso Internacional Mediterráneo Latino de Farmacia (Málaga, junio 1974) un trabajo en el que llaman la atención sobre la frecuencia actual de litiasis renal de oxalato cálcico, tanto en niños como en adultos, y la relacionan con el abuso que se hace de la Vitamina C. Han experimentado en más de 3.000 ratas y gatos por considerar que eran los animales más litogénicos; les administraban indistintamente a machos

y hembras un gramo diario de ácido ascórbico en el agua de bebida y procedían *a posteriori* al sacrificio de los animales de experimentación en diferentes períodos de tiempo que oscilaban desde los veinte a treinta días y en otros casos hacia los sesenta a noventa días de haber comenzado el tratamiento, y han podido comprobar en la autopsia, en los órganos afectados, la presencia de cálculos, dándose algunos casos con un cálculo único en plena pelvis renal y en otros eran múltiples y abundantemente diseminados. Piensa el Dr. Gastón de Iriarte que si el ascórbico se desdobra por vía enzimática en dos moléculas de oxálico y si ello ocurre en un medio de p.H 7,2-7,4 o de mayor alcalinidad, se fija el calcio bien endógeno o exógeno y se forma y se precipita el oxalato cálcico. Considera que en la actualidad se abusa de la medicación con Vitamina C y cree que ello puede explicar la abundancia de litiasis renales por oxalato cálcico tanto en niños como en adultos y señala la necesidad de controlar previamente la ascorbinemia y la calcemia antes de administrar sistemáticamente la Vitamina C.

Anecdotario

Como Analista clínico distinguido, en su doble condición de Farmacéutico y Médico y con una experiencia de miles de análisis, tiene el Profesor Gastón de Iriarte un anecdotario muy rico del cual voy a seleccionar un caso:

Se le ordenó por el médico que asistía a una hermana del Dr. Portillo que le hiciera las clásicas determinaciones de recuento, fórmula y velocidad de sedimentación. Al hacer la toma de sangre, por las referencias que le dio el Dr. Portillo, la fiebre alta y el patente estado de gravedad de la enferma, por propia iniciativa, practicó el hemocultivo que resultó positivo y aisló el *Bacillus anthracis*. Arreglando el jardín de su casa había tenido la enferma un corte en una mano y ese fue el punto de entrada de la infección. A pesar del diagnóstico exacto, *septicemia carbuncosa* y de aplicársele la terapéutica de que se disponía por entonces, la infección pasó a septicemia mortal.

Discursos, conferencias y trabajos de divulgación científica

De sus discursos voy a mencionar dos: el discurso inaugural en 1957 en la Real Academia de Farmacia de Barcelona sobre *Bases biológicas relacionadas con la investigación de la paternidad* y el discurso inaugural del Curso Académico 1968-69 en la Universidad de Barcelona que versó sobre *Consideraciones sobre profilaxis y terapéutica de las enfermedades infecciosas*.

De sus múltiples conferencias citaré una sola: *La guerra bacteriológica y su defensa* (III Curso de la Cátedra de Alfonso V de las Armas y las Letras, Univ. Barcelona, marzo 1968), en la que al final revela sus preocupaciones humanitarias cuando dice así:

En el Curso de esta charla no hemos querido aludir, ni tan siquiera insinuar, el profundo sentimiento de condena que nos provoca la idea de que el hombre pueda emplear armas biológicas. Nuestra intención era sólo referirnos a los aspectos científico-técnicos en el planteamiento de una guerra biológica, pero el obsesivo terror que nos produce ve? cómo las naciones se preparan, investigan, trabajan activamente en el perfeccionamiento de armas vivas, con el fin de que la víctima tenga las mínimas esperanzas de sobrevivir, nos obliga a reflexionar sobre nuestras inciertas perspectivas.

Sus trabajos de divulgación, casi medio centenar, son muy sustanciosos y algunos de ellos verdaderas monografías. Veamos algunos de sus títulos: *Determinación del yodo en sangre, Bilirubinemia, Colesterina en sangre, Uricemia, Calcio y calcemia, Potasio y potasemia, El metabolismo basal, El Laboratorio en el diagnóstico del Corynebacterium diphteria, Análisis bacteriológico del agua (investigación del colibacilo en el medio rural), Urino cultivo, y artículos sobre el estafilococo, estreptococo, neumococo, gonococo, meningococo, bacilo tífico, etc.*

De todo lo expuesto se deduce que la labor docente e investigadora del Profesor Gastón de Iriarte ha sido considerable. Es un Universitario ejemplar. El confiesa así: *Me siento universitario hasta la medula de los huesos para hacer uso de una frase de Marañón hasta los más profundos rincones del alma.*

El afecto a su Maestro el Doctor Gregorio Marañón

Entre la Conferencias y artículos que ha dedicado el Profesor Gastón de Iriarte a su admirado y respetado D. Gregorio Marañón, quiero referirme especialmente a su precioso trabajo, escrito con sinceridad y dolor, con el cerebro sí, pero guiado por el corazón *titulado Recordando a Marañón*, y contenido en el librito *Homenaje a Marañón* que publicó la Universidad Complutense de Madrid en 1970 y de la cual voy a reproducir las siguientes líneas:

Yo presento en este instante la fraternidad científica de muchos años de convivencia en la Clínica del Hospital, donde aprovechando una generosa palabra suya, "colaboramos", con él un grupo de hombres a los que supo dotarnos de su ideal humanitario, de su ilusión por la salud de los semejantes. Porque la denominación fue suya, me atrevo a escribir hoy como colaborador en sus tareas médicas durante veintiséis años, en el Servicio del Hospital. Esta perseverancia en el rendimiento de sus enseñanzas, me levó a la categoría de amigo de Marañón, a envolverme en ese sentimiento de lo amistoso que para él era lo más elevado, la virtud más noble del hombre.

Y mientras copiaba estas líneas del escrito del Dr. Gastón de Iriarte me vino a la memoria una poesía del propio Gregorio que dice así:

*Yo me pregunto: Señor,
¿Es que hay alguna verdad
por encima del Amor?
Y oí una voz interior
Que me dijo: Amistad.*

Y cosas del destino: el discípulo que tanto amó a su Maestro fue el último enfermo que vió el Dr. Marañón en la consulta de su casa y el último de su vida médica, porque dos días después de reconocerle cerró los ojos para siempre, y como dice Gastón de Iriarte: *los ojos de visión clínica aguda, de investigador certero, de historiadors escrupuloso.*

Comentario al discurso del Dr. E. Gastón de Iriarte

Y ahora voy a comentar muy brevemente lo expuesto por el Profesor E. Gastón de Iriarte. Tema interesante, difícil de presentar y en general poco conocido entre nosotros el que acabamos de escuchar. Nada original puedo yo agregar a su documentado discurso en el cual nos ha dado cuenta, en los capítulos sobre *Porosidad a microorganismos y esterilización*, de las investigaciones que ha realizado con sus colaboradores en las Facultades de Farmacia de Barcelona y Veterinaria de Madrid.

Al XI Congreso Internacional Mediterráneo Latino de Farmacia celebrado en Málaga (junio 1974) presentó con sus colaboradores de la Cátedra de Microbiología, Inmunología y Virología de la Facultad de Veterinaria, que actualmente regenta, dos trabajos del mayor interés titulados *Permeabilidad de los envases de plástico* y *Normalización del control microbiológico de las aguas de mesa envasadas en plásticos*.

Como ya lo ha expuesto el Dr. E. Gastón de Iriarte, los plásticos se fabrican a base de los polímeros siguientes: polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo y poliestireno y en menor escala a base de polimetil-metacrilato, polietileno-tereftalato, politetrafluoroetileno, amino-formaldehidos, poliamidas, etc.

Los envases de plásticos consisten de uno o más polímeros junto con ciertos aditivos, y la condición esencial que deben reunir es que no entre en su composición ninguna sustancia que pueda ser extraída, por la sustancia o la disolución contenida en el envase, en proporción tal que pueda resultar tóxica.

El material plástico en sí, en general, parece ser de baja toxicidad, pero algunas sustancias que se le adicionan durante la fabricación para impartirle propiedades físicas específicas, tales como disminución de la fragilidad, para evitar la degradación por la luz, etc., pueden estar dotadas de más o menos toxicidad. Los efectos tóxicos pueden ser diversos según la naturaleza del plástico y de los aditivos y también según el sitio de aplicación y el tiempo de contacto, y se han registrado hasta casos de hemolisis, trombosis, reacciones de sensibilización; necrosis local tisular y transformaciones precancerosas

(Véase el artículo *Plastics* en *Martindale the Extra Pharmacopoeia*. Twenty Six Edition 1972, pp. 2032 y 2033).

También interesa tener presente que determinados efectos tóxicos. pueden manifestarse entre los operarios que manejan los materiales de fabricación.

El Dr. Gastón de Iriarte ha dedicado un capítulo de su discurso a la Carcinogénesis. Yo solamente voy a referirme a un artículo publicado en *New Scientist* (28 de marzo de 1974, p. 798), con el título: *Cancer scare from vinylchloride spurs drive for screening programme*, donde se afirma que *At least one rare liver cancer in Britain and some dozen in the United States have in the past weeks been diagnosed among workers in vinylchloride polimerization plants. The tumor is invariably fatal*, pero la gravedad estriba además en que las víctimas de esos tumores fueron expuestas al cloruro de vinilo por primera vez hace unos veinte años, cuando la industria del cloruro de polivinilo era una fracción de la actual.

Más recientemente el profesor Cesare Maltoni, del Instituto de Oncología de Bolonia, ha revelado la extraordinaria actividad carcinogénica del cloruro de vinilo.

Tribuna Médica del 14 de junio de 1974 publicó una nota (tomada de *L'Espresso*) sobre un nuevo cáncer profesional. Todas las víctimas de ese raro cáncer del hígado -*angiosarcoma*- habían trabajado en fábricas productoras del cloruro de polivinilo.

La voz de alarma está dada y las autoridades sanitarias, de acuerdo con los Ministerios de Industria y de Trabajo, deben dictar las medidas pertinentes para asegurar que los obreros que trabajan en plantas donde se produce el cloruro de vinilo y el cloruro de polivinilo no estén expuestos en ningún momento a concentraciones en la atmósfera de cloruro de vinilo que puedan ser nocivas.

Al seleccionar un determinado envase de plástico, sea frasco, botella, tubo, jeringa, unidades para la administración de sueros salinos o de líquidos nutritivos, recogida de fluidos del cuerpo, etcétera, debe exigirse del fabricante datos concretos sobre todos los materiales empleados en la composición de dicho envase para poder presumir los peligros potenciales y se debe pedir al fabricante muestras del material para realizar con él determinados ensayos, tales como características organolépticas, evaluar las variaciones en la composi-

ción del medicamento que se ha de envasar debidas a la permeabilidad del plástico, cambios en el pH, efectos de la luz, etc., y sin olvidarse de determinar su toxicidad aguda.

Realizadas las pruebas oportunas y una vez aceptado determinado tipo de envase de plástico, debe exigirse al fabricante el compromiso formal de que siempre suministrará los envases de plástico de idéntica calidad.

Gracias a la gentileza del profesor A. M. Municio he podido examinar hace pocos días la monografía *Plastic containers for pharmaceuticals-testing and control* par Jack Cooper, The World Health Organization (Geneva 1974), cuya lectura recomiendo a todos los interesados en este problema.

Estimo que el Profesor Dr. E. Gastón de Iriarte, con su magnífico discurso y con sus propias investigaciones, ha prestado señalado servicio a la Industria Farmacéutica y a la Industria de la Alimentación, pues no dudo que los datos que nos ha expuesto harán meditar a los directores de Laboratorios de Especialidades Farmacéuticas y también a los gerentes de las empresas dedicadas al envasado de aguas de mesa, sean o no minero-medicinales, o de bebidas hídrolcoholicas. Ello traerá como consecuencia algunas dificultades a los Laboratorios farmacéuticos y a las industrias que envasan aguas de mesa, vinos, etcétera, pues les impondrá la realización de pruebas y controles en los envases de plástico que empleen, pero es imprescindible que así lo ,hagan porque como dijo *Marcus Tullius Cicero*:

Salas populi suprema est lex,

Palabras finales

Y voy a terminar felicitando y dando la bienvenida más efusiva al Profesor Gastón de Iriarte en este día de júbilo para él y para esta Docta Corporación y en nombre de todos quiero expresarle nuestro deseo de que su vida entre nosotros sea muy dilatada y fecunda para bien de la Ciencia española y prestigio de esta Real Academia de Farmacia.