

El aceite de oliva en la Tecnología Galénica Actual (*)

por

J. M.[†] Suñé

Dice el «Diccionario de la Real Academia» (1) que *aceite* es «líquido graso que se saca de la aceituna» por lo que reconoce por antonomasia al aceite de oliva como el aceite por excelencia. Para un químico orgánico «los aceites son sin excepción glicéridos, es decir, ésteres del alcohol trivalente glicerina con los ácidos grasos superiores y medios» (2). Para un farmacognosta «el aceite de oliva es un aceite de acción farmacodinámica indiferente, extraído de la *Olea europea*, L., *Oleácea*» (3). Para el farmacéutico, un poco químico orgánico, otro poco farmacognosta y otro poco muchas cosas más, el aceite de oliva es, en principio, lo que de él diga la Farmacopea Española en su última edición.

Dice F. E. IX (4) que el aceite de oliva es «aceite fijo obtenido por expresión en frío del pericarpio del fruto maduro de la *Olea europea* L., *Oleácea* - *Oleiodea*». Es según el mismo texto, «líquido fluido, neutro o muy poco ácido, amarillo palido o amarillo verdoso, transparente, de olor débil y sabor peculiar, grato cuando el aceite es reciente y

(*) Conferencia pronunciada en la IV Asamblea de la Asociación de Antiguos Alumnos de la Facultad de Farmacia de Granada. Córdoba, 29 de noviembre 1964.

algo desagradable cuando envejece. Comienza a enturbiarse a $+ 10^{\circ}$ y a 0° se convierte en una masa pastosa, granujienta y blanquecina. Por la acción, del calor a temperatura superior a 300° se descompone en productos acres e inflamables. Es ligeramente soluble, en el alcohol y muy soluble dando soluciones límpidas, en éter, cloroformo, sulfuro de carbono y éter de petróleo».

Figura en las farmacopeas alemana, argentina, belga, brasileña, británica, chilena, francesa, japonesa, mejicana, norteamericana y suiza y no figura en la internacional ni en la rusa abreviada (edición inglesa) que poseemos. Sus principales características físicas y químicas según varias de las farmacopeas mencionadas son las que figuran en el cuadro I

Como dato más interesante a considerar de los incluídos en el cuadro figura el de la acidez máxima permitida que es del 0,5 % de ácidos libres expresados en ácido oleico en nuestra Farmacopea, sólo igualada en exigencia por la japonesa ya que las demás, en su mayor parte, permiten hasta el 1 %, lo que no nos parece desacertado siempre que sea para preparados de uso externo o incluso administración oral.

Hace ya bastantes años (1955) que publicamos una breve nota a la F. E. IX sobre aceites vegetales (5) en la que comentábamos los artículos monográficos relativos a aceites vegetales en la por entonces recién aparecida Farmacopea, mencionando algunas erratas o errores advertidos y observaciones a que su lectura nos llevó. Recientemente, con mis colaboradores, hemos estudiado a fondo la monografía del aceite de oliva y Dios mediante publicaremos una nota algo más amplia en un próximo número de ARS PHARMACEUTICA.

Se le denomina «Aceite de oliva» en el artículo monográfico de F. E. IX, o simplemente «Aceite»; no obstante a lo largo del texto se utiliza en muchas ocasiones el plural «olivas», por ejemplo en las páginas 420, 583, 586, 589, 651 (en el texto no en la fórmula) 652, 1.016. Ya en una ocasión anterior indicábamos (6) que nos parecía más correcto el singular aunque no fuera por otra razón que la de ser la expresión utilizada por la Farmacopea en los artículos monográficos de todos los aceites.

Una consideración superficial del texto dedicado al aceite de oliva en F. E. IX nos sugiere las siguientes observaciones:

- a) Se escribe «Olácea» en vez de «Oleácea», errata advertida y corregida en la fe de erratas que con el título de «Algunas erratas advertidas» figura al final de la obra en la página 1.364 y siguientes, aunque figura todavía peor escrita que en el texto pues la pone sin el acento.
- b) Dice «ligeramente soluble en alcohol», expresión que no figura en el número 36 (página 37) de las «Prescripciones para la interpretación...», en que la Farmacopea «describe los términos que emplea para designar la solubilidad...» y que tampoco es enteramente correcto (véase 7). Debería indicar poco soluble en alcohol.
- c) «Lejía potásica alcohólica» nos parece muy rebuscado cuando las denominaciones que figuran en el capítulo de «Reactivos y productos de ensayo» son la de «potasa alcohólica» simplemente (pág. 63) o «hidróxido potásico alcohólico» (página 58).
- d) «Alcohol diluído» es expresión que no figura descrita en F. E. IX; debería indicarse concretamente el grado del alcohol.
- e) «Agua helada» deberá reemplazarse por «agua fría» para seguir la nomenclatura propuesta en el número 31 (pag. 37) de las prescripciones generales donde se dice que «como temperatura fría se entenderá la comprendida entre 0 y 5°».
- f) Se menciona un «reactivo sulfo-carbónico (R)» que como a tal no figura en el capítulo «Reactivos y productos de ensayo»; en cambio figura su equivalente «Reactivo de Halphen» (pág. 64).

Sin intentar un estudio crítico de la monografía anotemos tan sólo que en el reconocimiento de los aceite de cacahuete y de soja olvida calentar para disolver el precipitado en alcohol-clorhídrico, precipitado que no reaparece a la media hora de enfriar en el caso del aceite de soja, y que el último ensayo, mala traducción casi literal del Codex francés, se propone como de identificación del aceite de *croton* por haber traducido de esa manera el *couton* del texto original. Es ensayo que figura en todas las farmacopeas.

El aceite de oliva y los aceites vegetales en general, han perdido gran parte de la importancia que tuvieron como auxiliares tecnológicos para el farmacéutico. Por una parte la disminución de fórmulas magistrales ha hecho casi desaparecer el aceite de oliva de los anaqueles de la oficina de Farmacia; por otra el abandono de una serie de preparaciones en que intervenía o su sustitución en otras por aceite mineral (parafina líquida), menos alterable aunque también menos fisiológico, le han arrinconado incluso en la industria farmacéutica.

Sin embargo sigue utilizándose y tal vez su uso no se hace más intenso y extenso porque no se ha estudiado lo necesario para mejorar aquellos inconvenientes que han aconsejado o inducido a su olvido y sustitución.

Aunque sea muy someramente vamos a comentar la presencia *actual* del aceite de oliva en preparaciones farmacéuticas, oficinales o no.

Es materia prima constitutiva de *jabones* como el llamado *jabón de aceite de oliva* de F. E. IX (pág. 930), también jabón blanco, jabón duro, jabón de sosa y jabón de Castilla, «producto industrial preparado por saponificación de aceite de oliva con lejía de sosa».

Figura en la fórmula preparativa de emplastos como el en otro tiempo tan popular «*diaquilón*» o *emplasto de plomo simple* que F. E. IX prepara a base de la fórmula siguiente:

Litarg	500 p
Aceite de	1.000 p
Agua	c. s.

La reacción en caliente de óxido de plomo con el aceite da lugar a la saponificación de este último y formación del correspondiente jabón de plomo.

Con él obtiene los emplastos *adhesivo*, *mercurial* y de *plomo gomado*.

También figura, aunque en mucha menor proporción, en los dos emplastos de cantáridas oficinales, normal y mitigado («*Moscas de Milán*») que prepara con

	Normal	Mitigado
Cantáridas	30 p.	7 p.
Colofonia	30 p.	50 p.
Trementina	20 p.	25 p.
Cera amarilla	20 p.	—
Euforbio	—	7 p.
Estoraque	—	7 p.
Aceite	10 p.	5 p.

En un esparadrápico oficial, el de *cantaridato sódico*, interviene también el aceite de oliva en una proporción aproximada de 6,5 por 100.

En el capítulo de *linimentos y embrocaciones* figura todavía el aceite de oliva con derecho propio. Forma parte del *aceite alcanforado para uso externo utilizado como rubefaciente y antirreumático, que suele prepararse al ro por roa; con el se obtiene el aceite alcanforado de la Farmacopea Belga, con un 1 por mil de esencia de* *mentol*, utilizado como analgésico y antirreumático.

En el capítulo de *linimentos* figura también el *linimento amoniaco* formado por amoniaco líquido y aceite de oliva en proporción 1 a 3, de preparación extemporánea por mezcla de ambos líquidos en frasco tapado hasta mezcla homogénea; en la misma monografía indica la Farmacopea que «cuando se prepara el *linimento amoniaco alcanforado*, se sustituirá el aceite de oliva por el *aceite alcanforado*». La Farmacopea Española no emplea el aceite de oliva para la preparación de su *linimento oleo-cálcico*; sino que emplea el *oleato cálcico* que existe inconveniente alguno en utilizarlo siempre que tenga un poder suficiente para conseguir la formación de *oleato cálcico* con el calcio del agua de cal, emulgente acuoso-oleoso que sirve para dar signo a la emulsión. Algunas farmacopeas extranjeras entienden:

	F. A.	Codex
Aceite	50	50
Agua de	100	50

La Farmacopea Argentina indica claramente que si la acidez libre del aceite expresada en ácido oleico es inferior al 1 % podrá (nosotros diríamos deberá) agregarse cantidad suficiente de ácido oleico.

También figuran en F. E. IX los *Bálsamo de Opopolido*, de los que el *líquido o linimento líquido de jabón alcanforado*, contiene un 8 por 100 de jabón de aceite de oliva.

No podemos dejar de mencionar algunos de los tradicionales *aceites* para uso externo como el *aceite fenolado* o *fenicado* de F. A., solución al 5 por 100 de fenol en aceite de oliva y, el *aceite de beleño*, todavía presente en Ph. B. IV, en realidad obtenido por maceración alcohólica de la hoja de beleño, adición de aceite de oliva, calentamiento a reflujo durante tres horas, destilación del alcohol y filtrado; conviene añadir amoníaco para facilitar la disolución de las bases tropánicas en el aceite. El *aceite de beleño compuesto* se obtiene por adición al anterior de timol y esencias de menta, romero y lavanda (1 por 100 de cada); es el conocido *bálsamo tranquilo*, utilizado como el anterior en fricciones y pomadas como calmante. El Codex da una fórmula preparativa algo más compleja utilizando como vehículo aceite de adormideras.

El papel del aceite de oliva en pomadas es muy reducido en la actualidad. En F. E. IX figura tan sólo en la *Lanolina hidratada* o *pomada hidrófila de lanolina* y su finalidad es la de disminuir algo la consistencia y sobre todo, pegajosidad de la lanolina; la fórmula oficial española es similar a la de la Farmacopea Suiza:

	F. E. IX	Ph. Helv V
Lanolina	65	70
Agua	20	20
Acete de	15	10

Para su preparación se adiciona el aceite de oliva a la lanolina fundida y sobre baño maría y retirada la mezcla del baño se añade el agua mezclando de manera continua hasta conseguir total enfriamiento y mezcla homogénea.

La Farmacopea Argentina indica claramente que si la acidez libre del aceite expresada en ácido oleico es inferior al 1 % podrá (nosotros diríamos deberá) agregarse cantidad suficiente de ácido oleico.

También figuran en F. E. IX los *Bálsamo de Opedeldoch*, de los que el *líquido o linimento líquido de jabón alcanforado*, contiene un 8 por 100 de jabón de aceite de oliva.

No podemos dejar de mencionar algunos de los tradicionales *aceites* para uso externo como el *aceite fenolado* o *fenicado* de F. A., solución al 5 por 100 de fenol en aceite de oliva y, el *aceite de beleño*, todavía presente en Ph. B. IV, en realidad obtenido por maceración alcohólica de la hoja de beleño, adición de aceite de oliva, calentamiento a reflujo durante tres horas, destilación del alcohol y filtrado; conviene añadir amoníaco para facilitar la disolución de las bases tropánicas en el aceite. El *aceite de beleño compuesto* se obtiene por adición al anterior de timol y esencias de menta, romero y lavanda (1 por 100 de cada); es el conocido *bálsamo tranquilo*, utilizado como el anterior en fricciones y pomadas como calmante. El Codex da una fórmula preparativa algo más compleja utilizando como vehículo aceite de adormideras.

El papel del aceite de oliva en pomadas es muy reducido en la actualidad. En F. E. IX figura tan sólo en la *Lanolina hidratada* o *pomada hidrófila de lanolina* y su finalidad es la de disminuir algo la consistencia y sobre todo, pegajosidad de la lanolina; la fórmula oficial española es similar a la de la Farmacopea Suiza:

	F. E. IX	Ph. Helv V
Lanolina	65	70
Agua	20	20
Aceite de oliva	15	10

Para su preparación se adiciona el aceite de oliva a la lanolina fundida y sobre baño maría y retirada la mezcla del baño se añade el agua mezclando de manera continua hasta conseguir total enfriamiento y mezcla homogénea.

En farmacopeas de signo tradicional y edición ya algo antigua, existen formulas con aceite de oliva como las que se transcriben a continuación:

	A	B	C	D	E
Cantáridas	0,40	20	—	—	—
Cera amarilla	40	10	17	15	—
Euforbio	—	10	—	—	—
Aceite de cacahuete hidrogenado	—	20	—	—	—
Trementina	—	20	9	—	—
Colofonia	—	—	9	5	—
Estoraque depurado	—	—	—	30	—
Elemí	—	—	—	5	—
Mercurio	—	—	—	—	30
Lanolina	—	—	—	—	5
Manteca de cerdo	—	—	—	—	40
Sebo carnero	—	—	—	—	24
Aceite alcanforado	—	—	—	20	—
Aceite de oliva	60	20	65	25	1

A = Unguentum Cantharidinum, Ph. Helv. V

B = Ung. Cantharidis ad usum veterinarium, Ph. Helv. V

C = Ung. resinosum, Ph. Helv. V

D = Ung. styracis, Ph. Helv. V

E = Ung. Hydrargyri cinereum, D. A. B. 6

Los *ceratos* son preparados obtenidos por mezcla de ceras (10-25%) con aceites (45-55%) y sustancias diversas, empezando por agua (20-25%) cuando son hidratados, borato sódico, tintura de benjuí, etc. Tradicionalmente se han utilizado en su elaboración los aceites vegetales, en particular el aceite de almendra; la sustitución por parafina líquida buscando una mayor conservabilidad del preparado hace decrecer el poder refrescante (8) que es una de las principales acciones que se persiguen en su administración. El aceite de oliva puede utilizarse, en realidad sin contraindicación e incluso con alguna ventaja sobre el de almendra en conservabilidad. Forma parte de algunos *Ceratos simples* oficiales como los siguientes:

	F. A.	Ph. Helv. V
Cera blanca.	25	30
Aceite de oliva.	75	70
Tintura eterea de benjuí .	—	10

El aceite de oliva sigue utilizándose en *soluciones nasales* y *otológicas* como el *aceite gomenolado*, al 2 (Codex), 5 o 10 % de gomenol en aceite, tónico antiséptico de afecciones nasales, o el *aceite mentolado* al 1 % de mentol, tónico para nariz y garganta que no debe aplicarse a los niños; para la disolución del mentol conviene calentar ligeramente el aceite.

Las *soluciones orales* en aceite de oliva no son demasiado frecuentes. Un preparado tradicional, existente en las farmacopeas antiguas, era la *solución de fósforo elemento*, preparada al 0,5 en aceite de oliva con adición de algo de éter para evitar la químioluminiscencia del fósforo; hoy en los raros casos en que se usa se reemplaza el aceite de oliva por parafina líquida.

El segundo suplemento a la XI revisión de la U. S. P. introdujo las oleovitaminas A, D y A + D como fuentes vitamínicas para suplir la escasez de aceite de hígado de bacalao durante la segunda guerra mundial; se trata de concentrados de las vitaminas diluidos o disueltos en aceite vegetal de los que su XVI revisión mantiene la primera. Mantiene la solución oleosa de calciferol el Codex francés que la prepara disolviendo sobre baño maría 0,025 gramos de calciferol en c. s. p. 100

centímetros cúbicos de aceite de oliva u otro adecuado. La Farmacopea Argentina que exige que contenga 3.000 unidades de actividad antirráquica por gramo y la prepara a 40° con aceite de oliva u otro adecuado. La Farmacopea Brasileña consigna la oleovitamina A como solución de vitamina A natural o sintética o de sus esteres grasos en aceites de pescado o vegetal comestible y la oleovitamina D sintética como solución de calciferol o de 7-dehidrocolesterol activado en aceite vegetal comestible.

Mencionemos la posibilidad de preparación de *colirios oleosos* que cita F. E. IX utilizando como excipiente un aceite de oliva que responda a las exigencias del «aceite de oliva neutralizado y esterilizado».

* * * *

Sin duda alguna el capítulo galénico preparativo en que sigue teniendo papel importante el aceite de oliva es en el de *inyectables*.

Es indiscutible que para los preparados de administración parenteral es el agua el excipiente de elección pero es bien conocido que deja de usarse cuando las sustancias activas son de naturaleza liposoluble, cuando experimentan ración sostenida, lenta.

En tales casos ha de recurrirse a un excipiente atóxico, sin acción farmacodinámica propia, que no sea irritante ni sensibilizante, que no modifique en sentido adverso la acción de la sustancia activa, fluido dentro de márgenes amplios de temperatura, resistente a la esterilización (elevado punto de ebullición), etc. Todo ello son condiciones que reúnen los aceites y en particular el de oliva.

La U. S. P. XVI (1960) indica que los aceites fijos que se empleen como vehículos para inyecciones no acuosas serán de origen vegetal, inodoros o casi inodoros y sin el olor o sabor que recuerde la ranciedad... Con ello nos señala uno de los posibles inconvenientes que presentan: enranciamiento. En términos semejantes se manifiestan la Farmacopea Internacional y la Británica. Todas las farmacopeas latinas señalan como excipiente liposoluble para inyectables el aceite de oliva y le dedican monografía especial en la que se ocupan principalmente de conseguirlo con las dos cualidades imprescindibles: Neutralidad y esterilidad.

En España es oficial el *aceite de oliva neutralizado y esterilizado* o *aceite de oliva purificado*, de fácil preparación y que reúne todas las condiciones exigibles a un aceite para inyectables. Ha de responder «a todos los requisitos exigidos para el aceite de oliva y su grado de acidez no será superior a 0,05». Aclaremos que ha de entenderse como grado de acidez el tanto por ciento de ácidos grasos libres expresados en ácido oleico.

La neutralización del aceite de oliva para su uso parenteral ha preocupado y sigue preocupando.

Un método clásico, hoy en completo desuso, era la agitación con alcohol para disolver los ácidos libres y de esta manera separarlos del aceite. El método es largo, poco eficaz y antieconómico, teniendo en cuenta que el aceite es también algo soluble en el alcohol y que el coeficiente de reparto de los ácidos grasos en alcohol y aceite es sensiblemente igual a uno, lo que trae como consecuencia el que para llegar a la neutralización tengan que efectuarse muchos lavados con la consiguiente pérdida de alcohol y encarecimiento del proceso.

La octava edición de la Farmacopea Española (F. E. VIII) utiliza el método de *Cordier y Lesure* (9) y *Astruc y Combe* (10) consistente en neutralizar con hidróxido sódico. Su principal inconveniente es que existe saponificación que aumenta al tener que calentar para romper la emulsión que se forma. Se efectúa la neutralización agitando la mezcla de aceite y alcohol-éter con la cantidad calculada de hidróxido sódico teóricamente necesaria para saponificar los ácidos grasos libres del aceite; las dos capas que se forman se separan por decantación, se elimina el éter calentado y se filtra en frío. F. E. VIII no señala la acidez final exigible.

La Farmacopea Holandesa de 1958 (11) prepara su aceite neutralizado para inyecciones mezclando 100 partes del aceite con una suspensión de una parte de óxido magnésico en una parte de agua, agitando varias veces y de manera vigorosa en el transcurso de 24 horas; luego se añade una parte de sulfato sódico anhidro y se deja otras 24 horas. Finalmente se filtra operando a 40°. Otros textos indican adicionar el óxido magnésico al 5 % (12), interponiéndolo primero en una pequeña cantidad de aceite en el mortero. El principal inconveniente del método es que el oleato magnésico formado en la neutralización, queda disuelto en el aceite.

Machado y Sonol (13) ensayan el carbonato cálcico al 5 % y afirman que es método sencillo y eficaz. Sin embargo hay que considerar

la formación de oleato cálcico, emulgente ácuo-oleoso que ayudará al emulsionamiento si se añade interpuesto en agua, y su solubilidad en el aceite.

Recientemente *Rives* y *Obrador* (14) estudian la neutralización del aceite de oliva, como aceite tipo de los empleados por la Industria Farmacéutica, mediante amoniaco anhidro, pero no sabemos los resultados prácticos obtenidos al no haberse publicado todavía el trabajo completo.

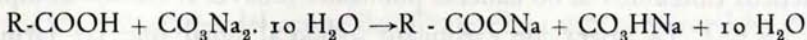
La F. E. IX opera con carbonato sódico al igual que las farmacopeas suiza (1935), francesa (1949), belga (1947) y mejicana (1952) aparecidas antes, y que la argentina (1957) de aparición posterior. La fórmula que utiliza nuestra Farmacopea es:

Aceite de oliva	100 p.
Carbonato sódico cristalizado	} c s.
Agua	
Sulfato	5 p.
Cloruro sódico	2,5 p.

Indica: «Determínese la acidez del aceite de oliva, expresándola en ácido oleico por ciento», concepto de grado de acidez. «Pésese una cantidad de carbonato sódico cristalizado igual en gramos a este tanto por ciento de ácido oleico»; téngase en cuenta que el carbonato sódico cristalizado es el oficinal, con diez moléculas de agua y peso molecular 286. «Disuélvase éste en la mitad de su peso de agua, caliéntese y añádase la solución al aceite calentado a 40°»; la solubilidad del carbonato sódico cristalizado según la Farmacopea es de una parte en 1,6 de agua a 15° y en 0,22 p. a 100° lo que nos lleva a que la disolución del carbonato en la mitad de su peso de agua deba hacerse en caliente para conseguirla. «Agítese vigorosa y frecuentemente durante veinticuatro horas. Determínese la acidez; si el contenido en ácido oleico por ciento es superior a 0,05 g, continúese la agitación hasta que se reduzca a dicho límite a como máximo. Agréguese entonces el sulfato sódico anhidro y el cloruro sódico». La adición del sulfato sódico tiene como finalidad el deshidratar y la de cloruro sódico efectuar el «salado», o sea, romper la

emulsión si se hubiese formado. «Agítese, déjese en reposo y fíltrese»; preferiblemente se hará en caliente.

Desde los trabajos de *Rouhaud* (15) se ha considerado óptimo el carbonato sódico decahidratado para la neutralización del aceite de oliva por la sencillez de la técnica operatoria. La reacción que tiene lugar es la siguiente.



Teniendo en cuenta que los ácidos grasos se combinan molécula a molécula con el carbonato sódico, que el peso molecular del ácido oleico, como más representativo, es 282 y que el del carbonato sódico decahidratado es 286, por tanto prácticamente idéntico al del ácido graso, puede afirmarse que *reaccionan a partes iguales*, que es precisamente el fundamento de la técnica oficial.

Rouhaud afirma que «el aceite así tratado debe ser neutro; un ligero exceso de carbonato no es nocivo pero generalmente es casi inútil». A pesar de ello las farmacopeas francesa, suiza y belga utilizan cantidades bastante superiores.

Así, el *Codex francés* multiplica grado de acidez (porcentaje de ácidos libres expresados en oleico) por 2,5; o sea, utiliza una cantidad de carbonato sódico decahidratado dos veces y media superior a la necesaria.

La *farmacopea suiza* (Ph. Helv.) halla la cantidad de carbonato sódico decahidratado multiplicando el número de mililitros de álcali normal necesarios para neutralizar el aceite por 0,6. Convirtiendo los mililitros de álcali normal en gramos de ácido oleico el factor que multiplica el porcentaje de ácido oleico para dar carbonato sódico decahidratado es 2,13.

Según la *farmacopea belga*, se obtiene el carbonato sódico cristalizado necesario multiplicando el índice de acidez por 1,1; si, como en el caso anterior se calcula el factor por el que debiera multiplicarse el grado de acidez se obtiene 2,18.

No es fácil explicar el factor 0,439 por el que multiplica el grado de acidez la *farmacopea mejicana*, como ya comentábamos en un trabajo anterior (16), ya que el carbonato sódico no tiene monografía en la edición de la farmacopea mejicana; si se atiende a la lista de pesos moleculares de la IV parte de la obra, se trataría del carbonato decahidratado pero el

factor 0,439 sólo se obtiene a partir de un carbonato sódico hidratado con una sola molécula de agua.

La *farmacopea argentina*, la más moderna de las mencionadas (véase 17), obtiene la cantidad de carbonato sódico decahidratado multiplicando el grado de acidez por 1,014, factor resultante de la relación entre los pesos moleculares de carbonato y del ácido oleico; es, por tanto, la cantidad teóricamente necesaria, y prácticamente coincide con la utilizada por F. E. IX.

Como resumen y para una acidez libre de A gramos de ácido oleico, las cantidades que utilizan las distintas farmacopeas son las siguientes:

F.	. . .	A g . . .	CO ₃ Na ₂ . 10 H ₂ O
Codex (1949).	. . .	A x 2,5 g .	»
Ph.	. . .	A x 2,13 g .	»
Ph. B.	. . .	A x 2,18 g .	»
F.	. . .	A x 1,014 g .	»

Terminemos mencionando que *Melchor* (18) estudiando experimentalmente la neutralización del aceite de oliva por la técnica de F. E. IX, recién aparecida, comparativamente con la de la Ph. Helv. llega a la conclusión de que la cantidad de carbonato sódico decahidratado que utiliza la Farmacopea Española es suficiente y que el exceso preconizado por la suiza no es ventajoso ni en rapidez ni en intensidad pero tampoco inconveniente. Afirma con mucha razón que si la acidez inicial del aceite es superior al 0,5 % admitido por F. E. IX para el aceite de oliva para uso oral y externo, debe aumentarse proporcionalmente la cantidad de sulfato sódico anhidro a adicionar para retener el agua.

Exigencia inexcusable del aceite, aparte su neutralidad, es que sea *estéril*. La Farmacopea Española en el artículo tantas veces aludido indica: «Esterilícese a 100° durante treinta minutos». Probablemente se trata de un error pues en el mismo código oficial, artículo «Sterilisatio», aconseja el procedimiento B, en estufa, para grasas, aceites, etc., y poco después añade que las grasas, vaselina, lanolina, etc., se someterán a 140-150° durante treinta minutos.

Melchor (loc. cit.) menciona trabajos en los que se afirma ser insu-

ficientes los 30 minutos a 100° (19, 20, 21) y se aconseja para asegurar la eficacia calentar una hora a 150° en estufa de aire.

Las Farmacopeas vigentes mas al día, coinciden con los autores mencionados cuando especifican tiempo y temperatura y todas en que la esterilización al autoclave a $115-120^{\circ}$ no es suficiente. U. S. P. XVI afirma que las inyecciones oleosas en ampolla cerrada no pueden esterilizarse al autoclave a las temperaturas acostumbradas porque en ausencia de vapor de agua el método equivale a esterilizar sólo

La farmacopea argentina indica $150-170^{\circ}$ durante una hora, el suplemento de 1954 a la alemana 180° durante 20 minutos o 200° durante 10 minutos, la Internacional 150° durante dos horas si el volumen de las ampollas no supera los 30 mililitros prolongando el tiempo si el volumen es mayor para asegurar que toda la masa esté efectivamente las dos horas a 150° . Precisamente Janot y Rouss (22) estudian el tiempo que se tarda en conseguir tal temperatura de esterilización según los volúmenes a esterilizar y establecen el cuadro siguiente:

Cantidad de aceite (ml)	Tiempo de calentamiento (minutos)	Tiempo de esterilización (minutos)	Tiempo de actividad total (minutos)
20	90	60	130
30	105		165
50	112		172
100	127		187
200	154		214
20 x 20	128		188
8 x 50	138		198
4 x 100	142		202
2 x 200	146		206

Hay que tener presente en todos los casos, según *Melchor* (loc. cit.) que debe esterilizantes siempre en recipientes lo más llenos posible, con el fin de evitar el incremento de acidez debido a la cámara de aire que puede hacer que un aceite neutralizado según las exigencias oficinales no lo sea después de la esterilización.

Para terminar mencionemos que algunos autores (23 a 28) describen el uso de filtros esterilizantes que, sin embargo, para aceites, no ha alcanzado todavía difusión y que tampoco el empleo de bacteriostáticos da resultados definitivos. En la «Tecnología farmacéutica» de Cassadio (29) se mencionan los trabajos de *Coulshard* y colaboradores (30) quienes comprueban que la adición de un 0,5 % de fenol al aceite de cacahuete disminuye sensiblemente la supervivencia del *Str. hemolítico* y del bacilo tuberculoso; se cita el efecto bactericida marcado del estearato aluminico al 2 %; se citan a *Eisman* y colaboradores (31) que demuestran que ningún antiséptico corriente resulta eficaz contra el *Bacillus subtilis* en un tiempo razonable (24 horas). Como resumen de los trabajos pue se ocupan de la adición de bacteriostáticos a los aceites y soluciones oleosas se llega a la conclusión de que, por el momento, si quieren utilizarse para administración parenteral, es indispensable la esterilización por medio del calor, quedando la adición de antiséptico como una medida de seguridad; tan sólo el óxido de etileno en ausencia de agua se revela como bacteriostático activo aunque su eficacia se sigue estudiando.

Resuelta la neutralización y esterilidad del aceite de oliva cabe considerar todavía los inconvenientes que resultan su fácil alterabilidad y su elevada viscosidad. La alterabilidad de los aceites se manifiesta en su enranciamiento pero precisamente el aceite de oliva es de los aceites vegetales corrientes el que menos la sufre; además, si se utiliza de excelente calidad, reciente y se preparan los inyectables como se debe, dejando la mínima cámara de aire, practicamente desaparece el peligro de alteración. No existe inconveniente, en muchos casos, en adicionar algún antioxidante como el NDGA o ácido nordihidroguayarático (0,005 %), aconsejándose la adición de una complexona (EDTA o ácido etilendiamino tetra acético) al 0,1 % para eliminar la acción perjudicial de las trazas de metales que pudieran existir.

Respecto a la viscosidad que puede ser interesante para retardar la absorción y consiguiente acción de las sustancias medicamentosas, es, no obstante, muchas veces, demasiado elevada lo que puede ocasionar el que permanezca sin difundir hasta un mes en el punto de inyección

(32) provocando incluso la formación de nódulos como resultado de la defensa del organismo ante un cuerpo extraño. Se ha intentado disminuir la viscosidad a voluntad para lo que el Codex adiciona éter a la solución de aceite alcanforado y *Lachaux* (33) aconseja la adición de monoetilenglicol, pero hasta hoy los resultados no han sido del todo satisfactorios ni, por tanto, definitivos.

* * * *

Como punto final a estas consideraciones del aceite de oliva puede añadirse el que en líneas generales ha de preferirse a cualquier otro aceite vegetal ya que incluso aquéllos que más sombra podían hacerle, como el de almendra y el de cacahuete, no ofrecen ninguna ventaja práctica y sí inconvenientes; el primero es más alterable y el segundo menos conveniente según se desprende de los trabajos de *Huizinga* (34).

Por lo que respecta a su sustitución por esterés sintéticos de ácidos grasos superiores preconizada por Ph. Int., Br. Ph. y U. S. P. por ejemplo, principalmente por el oleato de etilo, hay que reconocer las ventajas que representan por su pequeña viscosidad, cesión rápida del soluto, poder incongelable y carencia de color pero también tener en cuenta sus inconvenientes alguno de importancia grande como su poder disolvente del caucho, su gran alterabilidad y su coeficiente de dilatación elevado. Precisamente conociendo sus ventajas se puede y debe estudiar la posibilidad de que llegue a igualarlas el aceite de oliva y de ahí campos de investigación tan hermosos como el de estudiar la disminución de viscosidad a voluntad en el que actualmente trabajamos.

BIBLIOGRAFIA

1. — «Diccionario manual e ilustrado de la Lengua Española», Real Academia Española.— Madrid, 1950.
2. — P. Karrer: «Tratado de Química Orgánica», 2.^a ed. española, 1947, pág. 248.
3. — R. San Martín: «Farmacognosia descriptiva», Barcelona 1957, pág. 143.
4. — Farmacopea Oficial Española, IX edición, Madrid 1954.
5. — J. M.^a Suñé: Calenica Acta 8, 83 (1955).
6. — J. M.^a Suñé: Rev. R. Acad. Farm. Barcelona (2) 90 (1958).
7. — J. M.^a Suñé: Medicamenta farm., 23, 247 (1960).
8. — A. del Pozo y J. M.^a Suñé: Galenica Acta 5, 105 (1952).
9. — Cordier y Lesure: J. Pharm. Chim., 309 (1917).
10. — Astruc y Combe: J. Pharm. Chim., 214 (1917).
11. — Neerlandense Pharmacopee, Zesde uitgave, 1958, pág. 416, de C. Martín y P. Wirth Lindermann «Inyectables y su control», México 1962, pág. 495.
12. — V. Ruiz y G. Iglesias: «Medicamentos inyectables», 3.^a edic., Valencia, pág. 88.
13. — Machado y Sonol según Defelice, «Interpretación de recetas», Supl. I, pág. 5.
14. — M. Rives y A. Obrador: «Resúmenes de comunicaciones a la II Conv. Biental de la Ind. Farm. Española», Madrid, 1963, pág. 45.
15. — Cit. por H. Cazzani: «Ipodermoterapia», Milano 1939, pág. 159.
16. — J. M.^a Suñé: Ars Pharm., 111, 229 (1962).
17. — J. M.^a Suñé: Medicamenta, farm., 20, 218 (1958).
18. — R. Melchor: Galenica Acta, 7, 299 (1954).
19. — C. Coulthard: Quart. J. Pharm. Pharmacol. 8, 90 (1935).
20. — O'Brien
21. — H. Hurmi: Pharm. Acta Helv., 23, 238 (1948).
22. — M. M. Janot y L. Rouss: Pharm. Acta Helv. 29, 27 (1954).
23. — K. E. Avis y L. J. Genshenfeld: J. Amer. Pharm. Ass., Sc. Ed., 44, 682 (1955).
24. — E. Chierici: Boll. Chim. Farm. 77, 177 y 189 (1938).
25. — W. L. Holman y F. M. Krock: J. Lab. Clin. Med., 12, 158. (1926).
26. — H. Hurni: Pharm. Acta Helv. 23, 283 (1948).
27. — M. M. Janot y L. Ruoss: Pharm. Acta Helv., 28, 253 (1953), 29, 27 (1954) y 30, 8 (1955).
28. — G. Sykes y A. Royce: J. Pharm. Pharmacol., 2, 639 (1950).
29. — S. Cassadio: «Tecnología Farmaceutica», Milano 1960, pág. 578.
30. — Coulshard y colab.: J. Pharm. Pharmacol. 3, 215 (1951).
31. — Eisman, Jaconia y Mayer: J. Amer. Pharm. Ass., Sc. Ed., 42, 659, (1953)
32. — Basu Sukhamoy: J. Pharm. 163, 196 (1949).
33. — Lachaux: 11 Farmaco, 7, 324 (1952).
34. — Huizinga: Pharm. Weekblatt, 88, 840 (1953).

Farmacopeas mencionadas en el trabajo

- F. E. VIII: Farmacopea Oficial Española, octava edic. Madrid 1930.
 F. E. IX: Farmacopea Oficial Española, novena edic. Madrid 1954.
 D. A. B. 6: Deutsches Arzneibuch, VI ed. con supl. I, II y III, Stuttgart 1959 y 1960.
 F. A.: Farmacopea Argentina, IV ed., Buenos Aires 1956.
 F. Bras.: Farmacopea dos Estados Unidos do Brasil, 2ª edic., Sao Paulo, 1959.
 Br. Ph.: British Pharmacopoeia 1963, London.
 Ph. B.: Pharmacopée Belge IV, Bruxelles 1930 y Suplem. 1947.
 F. Ch.: Farmacopea Chilena, 3ª edic., Santiago 1941.
 Codex: Codex Medicamentarius Gallicus, VII ed., Paris 1949 y supl. 1954.
 Ph. J.: Pharmacopoea Japonica, ed. septima, Tokyo 1963.
 F. M.: Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos, II edic., México 1952.
 U. S. P. XVI: The Pharmacopoeia of the United States of America, XVI Revision, Easton 1960.
 Ph. Helv. V.: Pharmacopoea Helvetica, Ed. quinta c. supl. I, II y III, Berne 1949 a 1960.
 Ph. Int.: Pharmacopoea Internationalis, Ed. prima y supl., Genève 1951, 1955 y 1959.
 USSR Ph.: State Pharmacopoeia of the U. S. S. R.; extractos from, VIII ed., Moscow.