

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XII - Núm. 1-2

Enero-Febrero, 1971

Director: PROF. DR. JESUS CABO TORRES

Subdirector: PROF. DR. JOSE M.^a SUÑÉ ARBUSSA

Jefe de Redacción: PROF. Adj. DR. JUAN OLIVER VERD

Redacción y Administración:

FACULTAD DE FARMACIA. GRANADA-ESPAÑA

Imprime: Gráficas del Sur, S. A. -Boquerón, 27-Granada 1971

1.000 ejemplares

Dep. Legal GR. núm. 17-1960

Sumario

PAG.

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

- Estudio farmacotécnico de los ésteres grasos de polietilenglicoles. 2. Extensibilidad y fase dispersante de fórmulas binarias vaselina-emulgente hidratadas, por A. Parera y J. M.^a Suñé 3
- Remedios secretos, específicos y especialidades farmacéuticas, en la España del último siglo, por J. L. Valverde y A. Hortiguela 25
- Estudio fitoquímico del aconitum Lycoctonum de Sierra Nevada.—Nota II: Extracción, estudio cromatográfico del extracto, aislamiento y separación de los alcaloides, por E. Muñoz, A. Villar del Fresno y J. Cabo Torres 71
- Estudio de la influencia del Boro en la absorción de otros nutrientes por plantas de tomate, por M. Gómez y L. Recalde 81

TRABAJOS DE COLABORACION

- Estudio de la microflora total de una turba, sometida a diferentes tratamientos, como índice de reactivación biológica del producto original, por F. Gallardo, J. Olivares y V. Callao 97
- Equilibrio P-K-Ca en leguminosas, por E. Esteban, M. Gómez y A. Cordero 103
- Bibliografía 113

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA

Prof. Dr. José M.^a Suñé

ESTUDIO FARMACOTECNICO DE LOS ESTERES GRASOS DE POLIETILENGLICOL. 2. EXTENSIBILIDAD Y FASE DISPERSANTE DE FORMULAS BINARIAS VASELINA-EMULGENTE HIDRATADAS (*)

A. PARERA y J. M.^a SUÑÉ

Ars. Pharm. XII, 3 (1971).

2.3.2.—*Extensibilidad de las fórmulas binarias hidratadas.*

2.3.2.1.—*Introducción.*

Los ensayos de incorporación de agua de las mezclas binarias vaselina-ester graso de polietilenglicol demostraron que sólo los excipientes preparados con estearato de PEG 400 podían incorporar agua en por lo menos igual proporción que el Ungüento hidrófilo de U.S.P. (49,65 por ciento), quedando las demás mezclas bastante por debajo en capacidad hidrofílicas, razón por la cual para el estudio de la extensibilidad se utilizan todas las fórmulas y sus variantes hidratadas con un 25 por ciento de agua, proporción mínima común a todas ellas. Tan sólo las fórmulas 0 y 1 elaboradas con estearato de PEG 400 alcanzan superiores valores de hidratación, por lo que se estudiará la extensibilidad hidratadas

Los ensayos efectuados con un mínimo grado de hidratación de fórmulas con diferente emulgente y diferente proporción del mismo han de servir para estudiar la influencia del tipo de emulgente, de su procedencia y de su proporción en la fórmula mientras que los efectuados con una misma fórmula y emulgente pero con diferente grado de hidratación permitirán el estudio de la influencia de dicho grado de hidratación en la extensibilidad.

Todas las determinaciones se efectúan a las 48 horas de haberse procedido a la hidratación del excipiente y se procura operar a una temperatura constante ($19^{\circ} \pm 1^{\circ}$).

La técnica utilizada fue la descrita en el apartado 2.3. Únicamente hay que añadir que para cada muestra se efectuaron tres determinaciones calculándose la media correspondiente.

(*) Extracto de la tesis doctoral de D. Antonio Parera Vialard, dirigida por el Prof. J. M.^a Suñé. Granada 1970

Véase:

A. Parera, Ars Pharm. XI, 169 (1970).

A. Parera y J. M.^a Suñé, Ars Pharm. XI (1970).

2.3.2.2.—Resultados experimentales de fórmulas con grado de hidratación 25 por ciento.

Los resultados experimentales se transcriben en los cuadros siguientes agrupados por excipientes (00, 0, y 1) y dentro de cada uno por firma suministradora del emulgente de manera que en cada cuadro se reúnen los valores medios de extensibilidad correspondientes a tres determinaciones con las fórmulas hidratadas con el 25 por ciento de agua preparadas con los cinco emulgentes proporcionados por una misma firma y con arreglo a las proporciones de una de las fórmulas tipo o excipiente tipo.

EXTENSIBILIDAD

Excipiente: 00 Temperatura: 19° G° Hidratación: 25%

	X ₃				
	Laurato PEG 400	Gattefossé	Glyco	Lindsor	Thomas
Vidrio	415		427	363	410
50 g	779		908	795	882
100 g	952		1.134	998	1.255
200 g	1.319		1.463	1.288	1.508
500 g	1.936		2.029	1.682	2.015
Oleato PEG 400					
Vidrio	403		387	369	421
50 g	804		789	714	944
100 g	1.008		1.058	899	1.277
200 g	1.331		1.420	1.163	1.759
500 g	1.950		1.990	1.579	—
Estearato PEG 400					
Vidrio	283		325	319	391
50 g	615		731	630	872
100 g	812		980	846	1.274
200 g	1.056		1.298	1.183	1.531
500 g	1.452		1.808	1.661	2.110
Estearato PEG 1540					
Vidrio	403		352	380	478
50 g	872		747	729	1.104
100 g	1.104		1.056	926	1.418
200 g	1.385		1.341	1.143	1.833
500 g	1.885		1.784	1.429	—
Estearato PEG 4.000					
Vidrio	491		433	330	421
50 g	989		862	622	846
100 g	1.225		1.153	820	1.104
200 g	1.555		1.531	1.027	1.474
500 g	2.002		2.109	1.407	1.923

EXTENSIBILIDAD

Excipiente 0	Temperatura 19°			G.° Hidratación: 25%	
	X ₃				
	<i>Laurato PEG 400</i>	<i>Gattefossé</i>	<i>Lindsor</i>	<i>Glyco</i>	<i>Thomas</i>
<i>Vidrio</i>	433		439	374	531
50 g	746		971	706	1.104
100 g	980		1.288	980	1.463
200 g	1.309		1.734	1.309	1.821
500 g	1.911		2.262	1.821	—
<i>Oleato PEG 400</i>					
<i>Vidrio</i>	386		374	352	544
50 g	746		771	668	1.104
100 g	1.036		1.065	991	1.440
200 g	1.385		1.309	1.320	1.796
500 g	1.949		1.709	1.835	2.096
<i>Estearato PEG 400</i>					
<i>Vidrio</i>	293		283	309	380
50 g	586		558	713	864
100 g	730		754	980	1.155
200 g	962		1.045	1.246	1.486
500 g	1.418		1.438	1.734	1.951
<i>Estearato PEG 1540</i>					
<i>Vidrio</i>	357		245	309	478
50 g	722		458	565	1.046
100 g	989		608	787	1.429
200 g	1.385		779	1.017	1.797
500 g	1.924		1.114	1.363	—
<i>Estearato PEG 4.000</i>					
<i>Vidrio</i>	403		264	346	363
50 g	864		558	698	846
100 g	1.194		668	944	1.104
200 g	1.496		750	1.267	1.429
500 g	1.963		1.342	1.809	1.936

EXTENSIBILIDAD

Excipiente	Temperatura: 19°			G.º Hidratación: 25%	
	<i>Laurato PEG 400</i>	<i>Gattefossé</i>	<i>Glyco</i>	<i>Lindsor</i>	<i>Thomas</i>
Vidrio	380		374	510	363
50 g	714		715	864	804
100 g	980		971	1.194	1.134
200 g	1.246		1.299	1.474	1.452
500 g	1.625		1.897	2.042	1.950
<i>Oleato PEG 400</i>					
Vidrio	225		314	314	415
50 g	565		608	637	872
100 g.	754		779	804	1.225
200 g	1.056		1.065	1.046	1.771
500 g	1.544		1.543	1.463	—
<i>Estearato PEG 400</i>					
Vidrio	298		352	259	380
50 g	664		812	489	795
100 g	872		1.084	691	1.154
200 g	1.195		1.429	829	1.485
500 g	1.578		1.980	1.225	1.976
<i>Estearato PEG 1540</i>					
Vidrio	293		263	227	427
50 g	670		471	452	811
100 g	962		660	572	1.046
200 g	1.256		846	787	1.362
500 g	1.709		1.204	1.134	1.809
<i>Estearato PEG 4.000</i>					
Vidrio	409		335	259	363
50 g	795		675	572	771
100 g	1.027		864	820	971
200 g	1.330		1.144	1.027	1.298
500 g	1.910		1.566	1.395	1.859

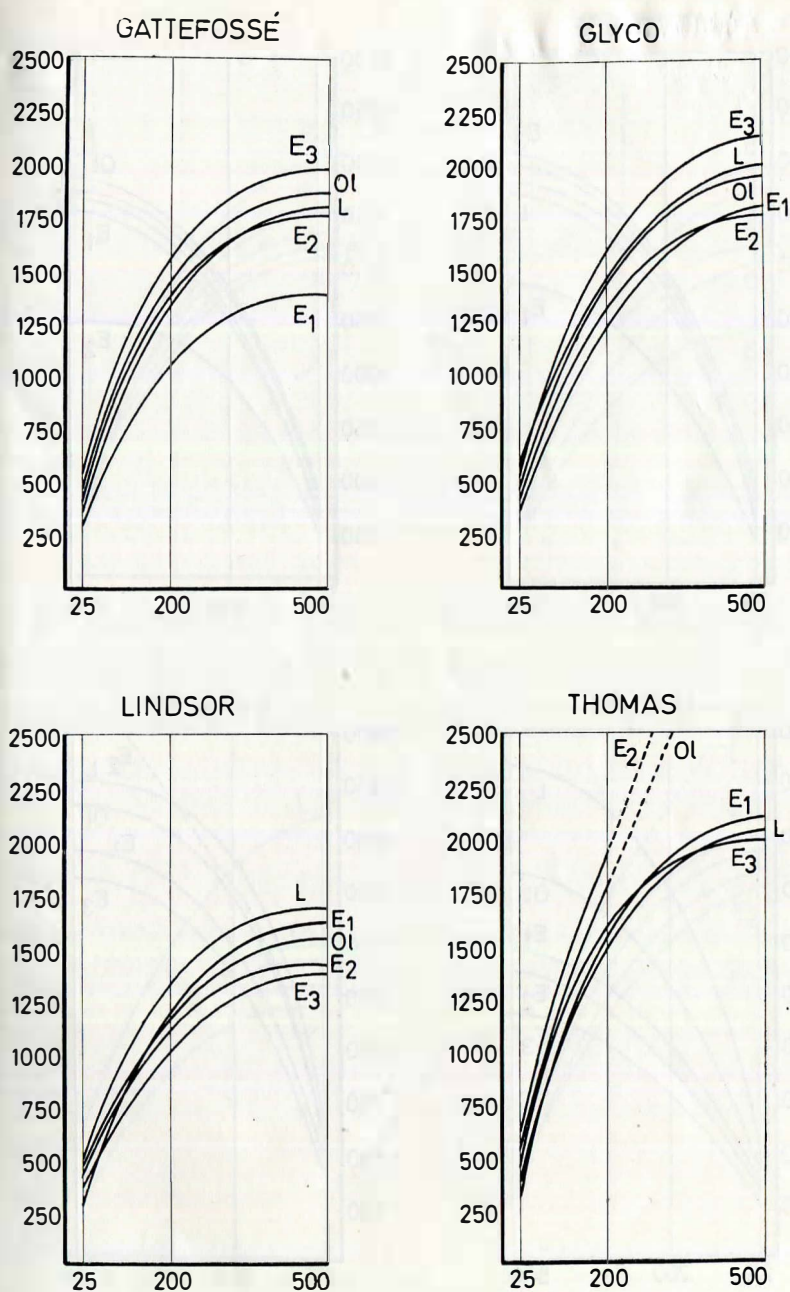


Fig. 1

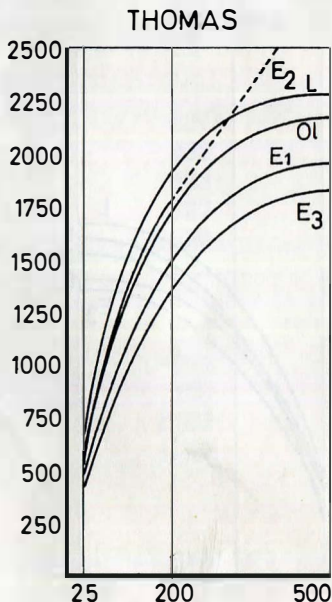
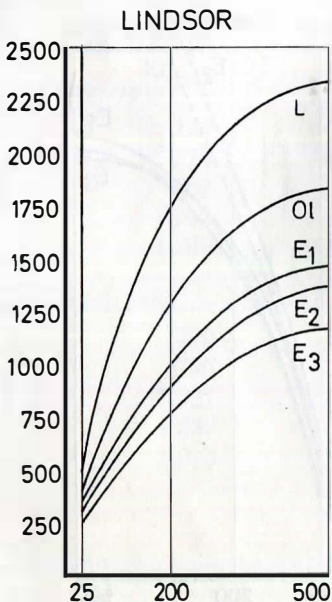
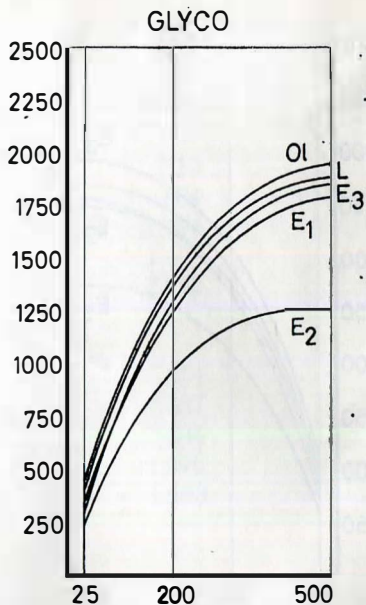
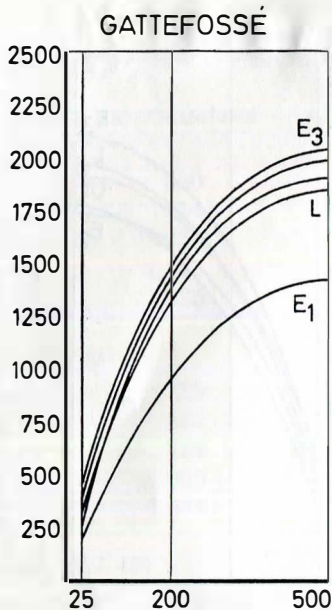


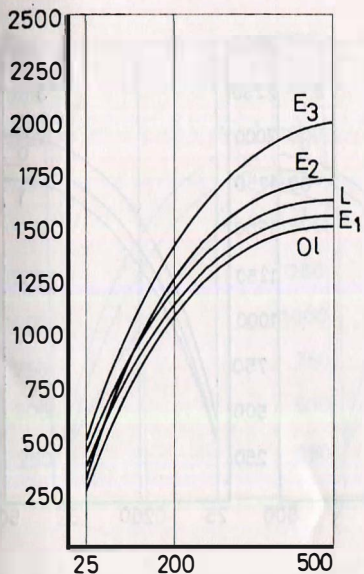
Fig. 2

EXCIPIENTE 1

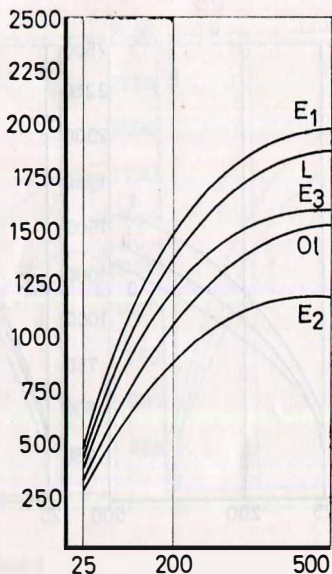
TEMP: 19°

G°HIDRATACION : 25 %

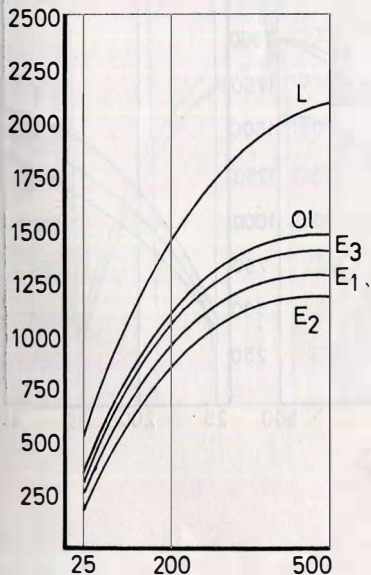
GATTEFOSSÉ



GLYCO



LINDSOR



THOMAS

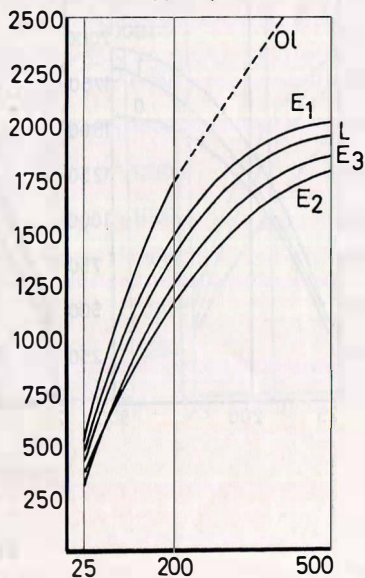


Fig. 3

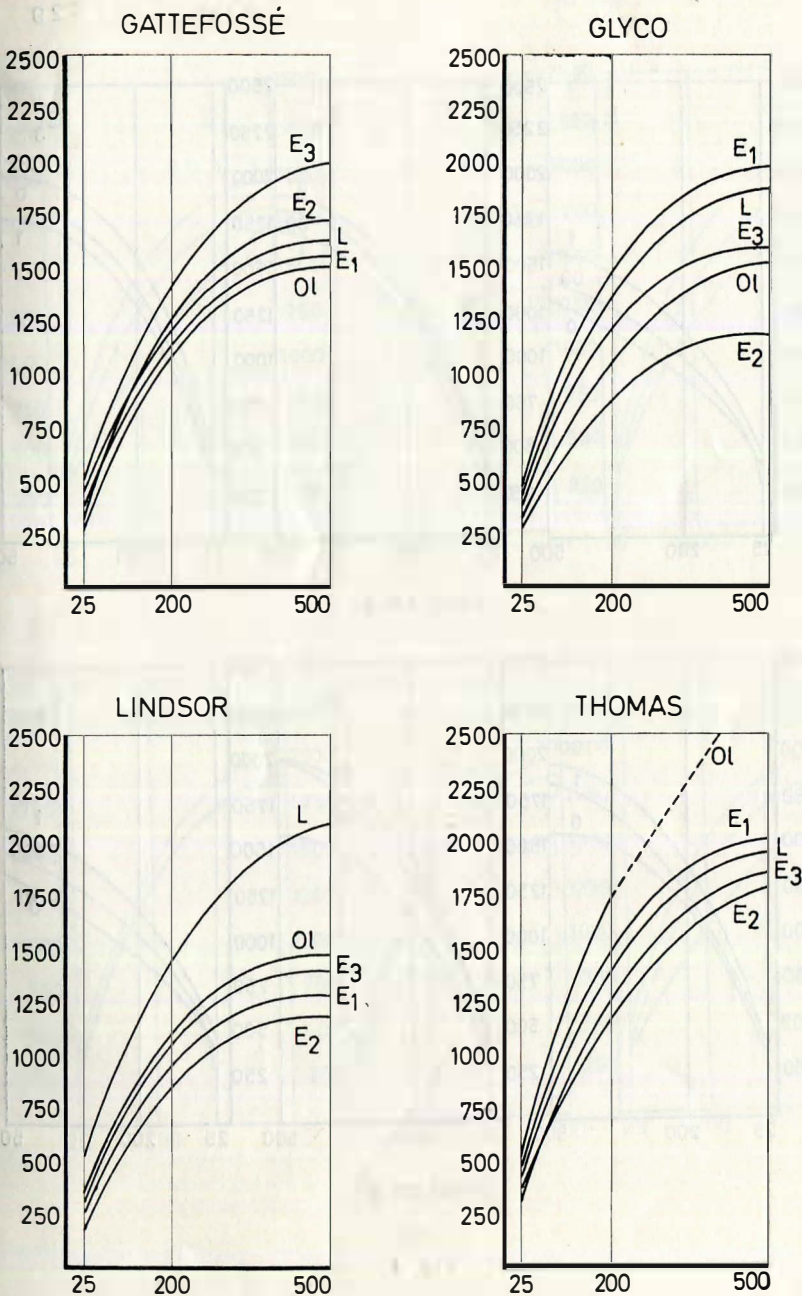


Fig. 3

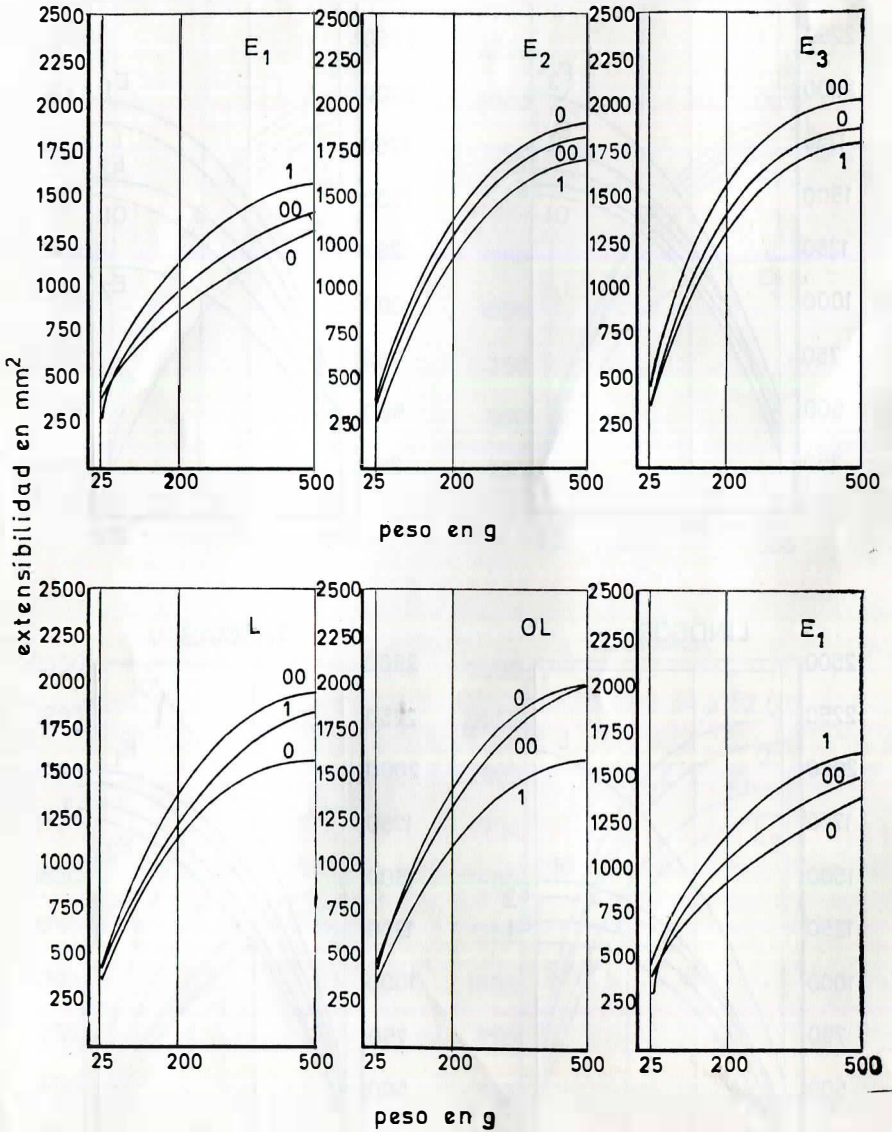


Fig. 4

G° HIDRATACION: 25%

FIRMA: GLYCO IBERICA

T° 19°

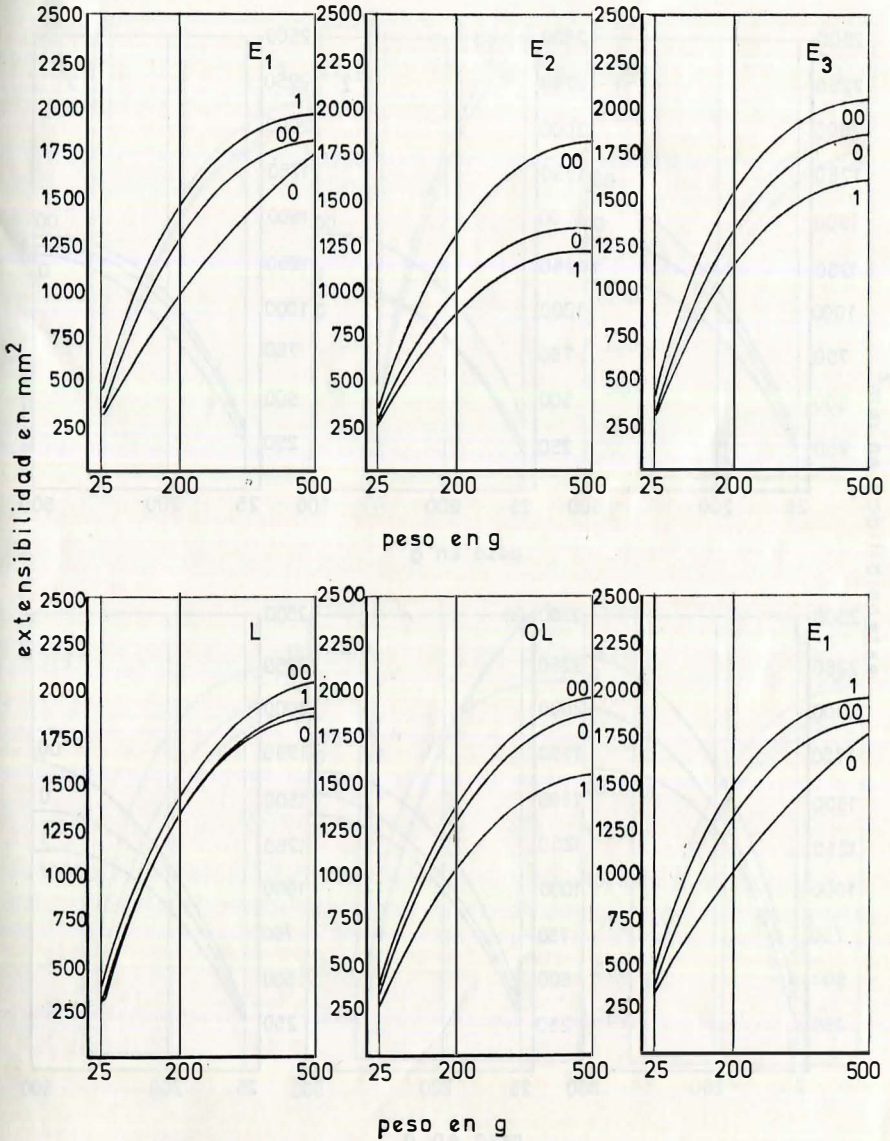


Fig. 5

FIRMA: LINDSOR

Tª 19

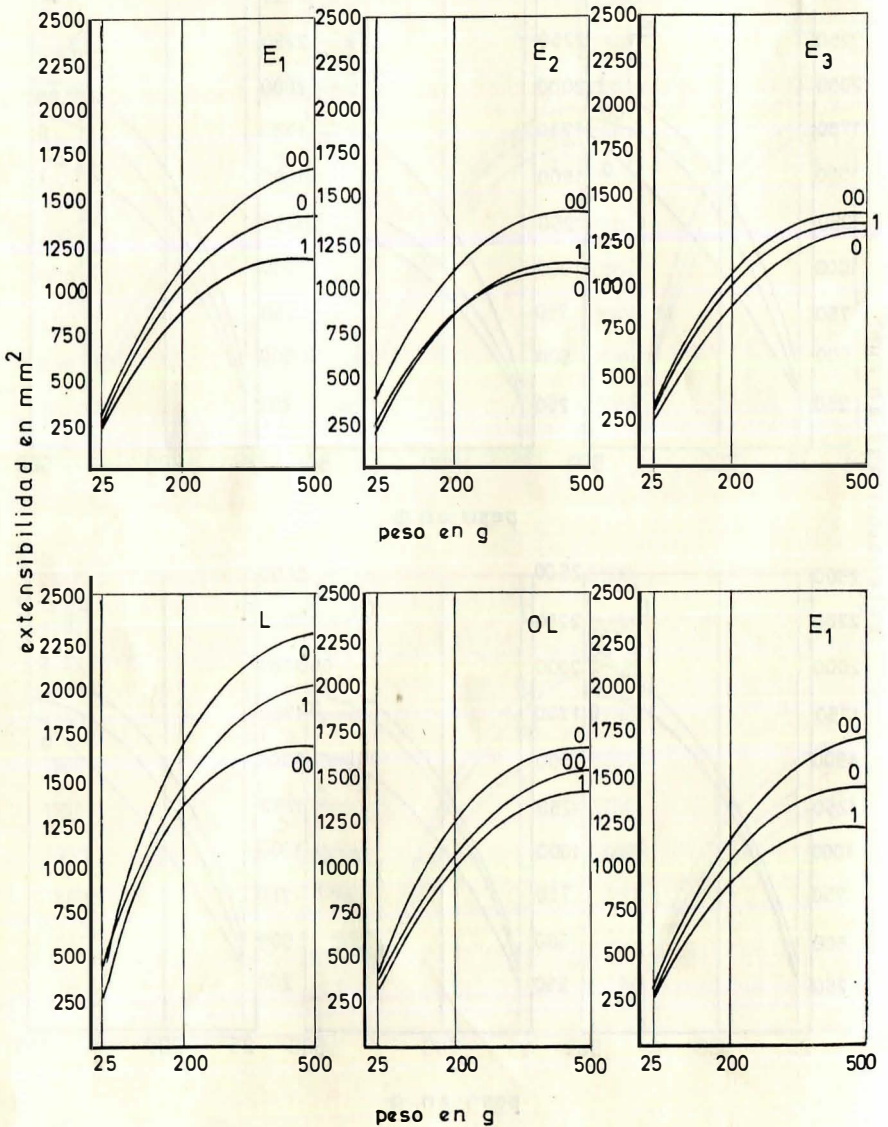


Fig. 6

G° HIDRATACION: 25%

FIRMA: THOMAS Y CIA

Tª 19°

.132

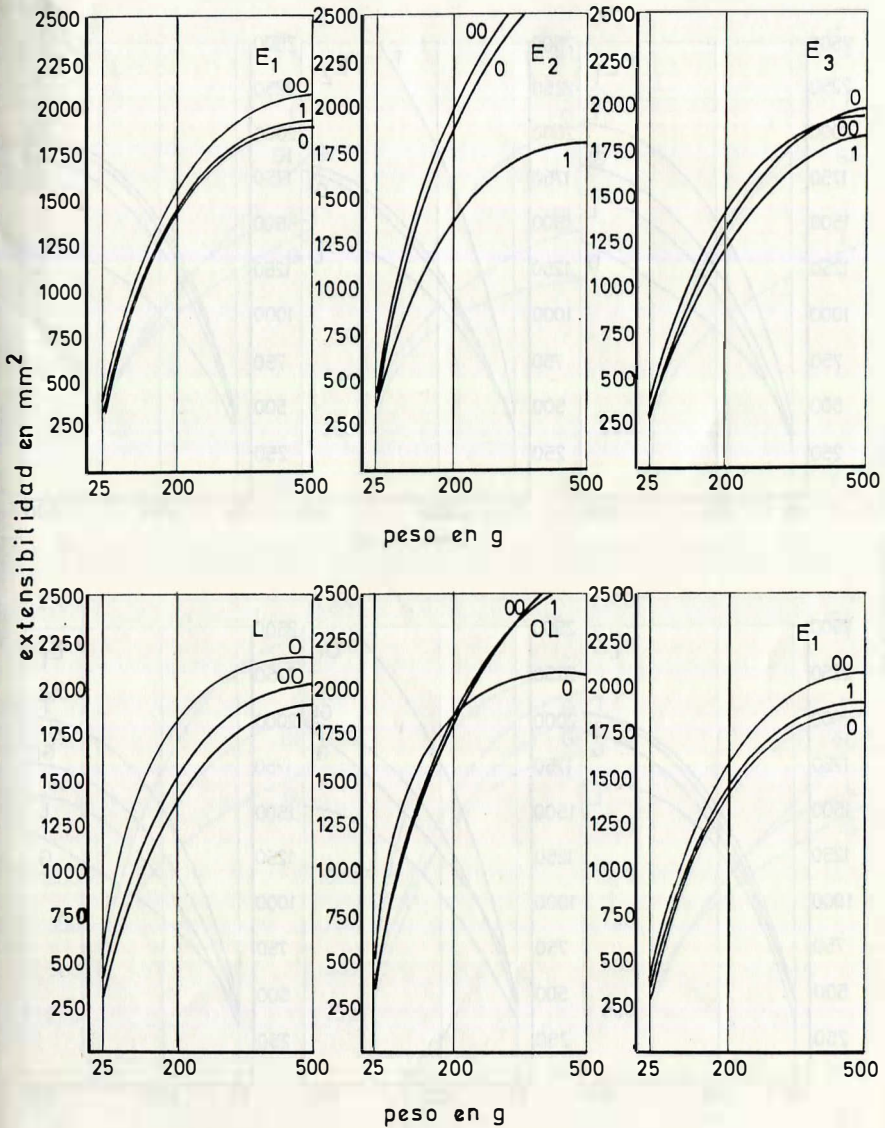


Fig. 7

EXCIPIENTE 00

TEMP.: 19°

G° HIDRATACION : 25%

1 3 3

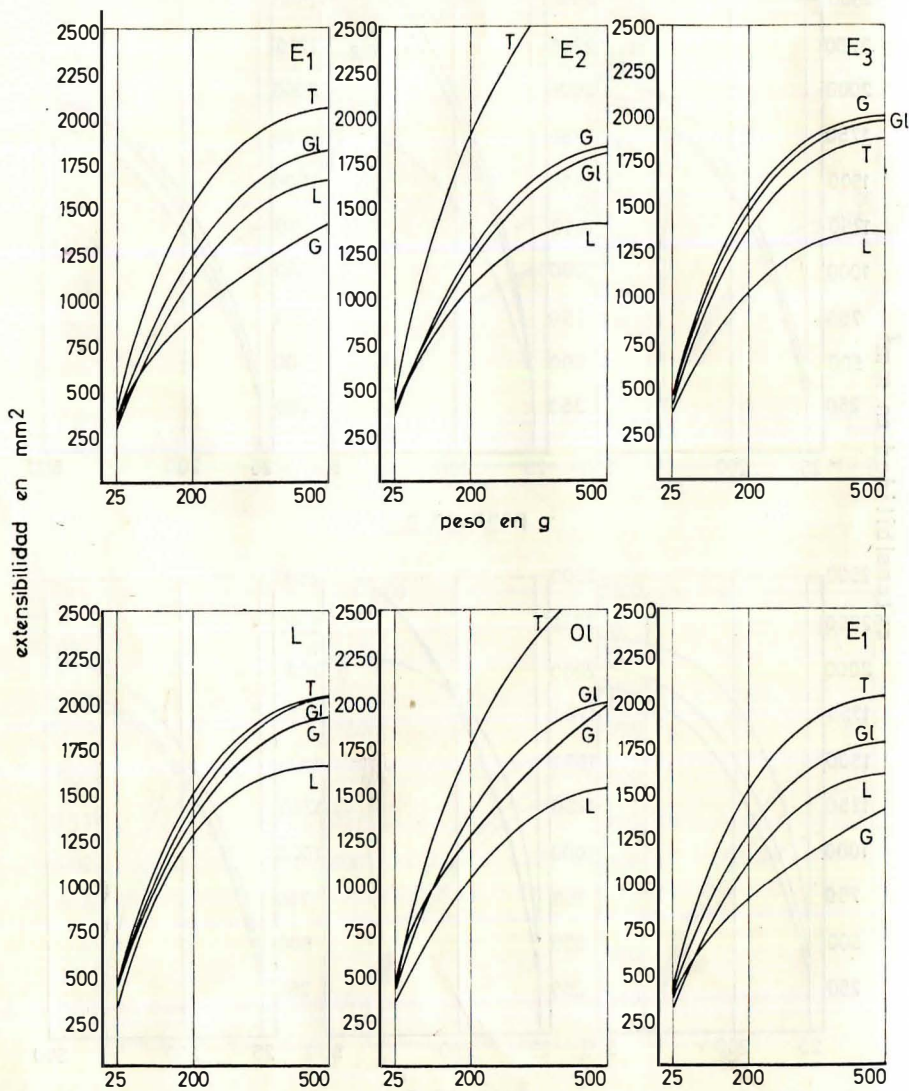


Fig. 8

EXCIPIENTE 0

TEMP: 13°

G° HIDRATACION : 25 %

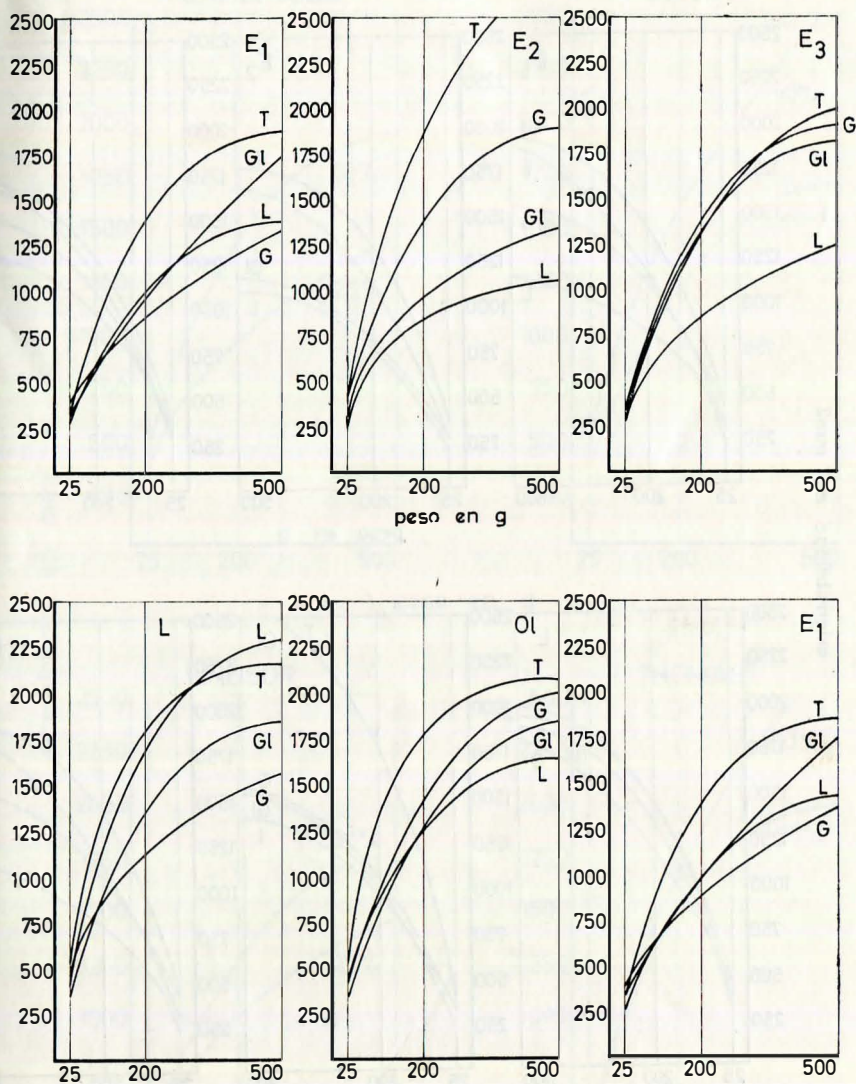


Fig. 9

EXCIPIENTE 1

TEMP.: 19°

G° HIDRATACION : 25%

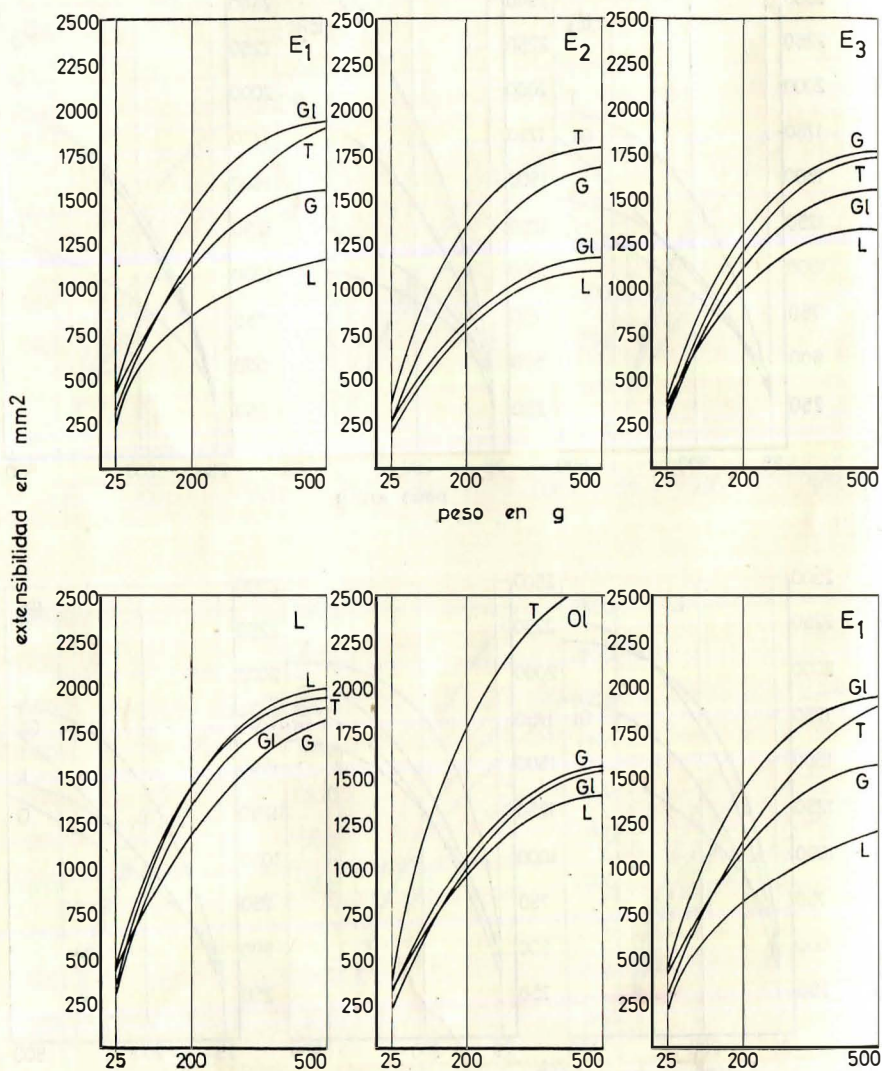


Fig. 10

EXCIPIENTE 0

TEMP. : 19°

EMULGENTE : EST. PEG 400

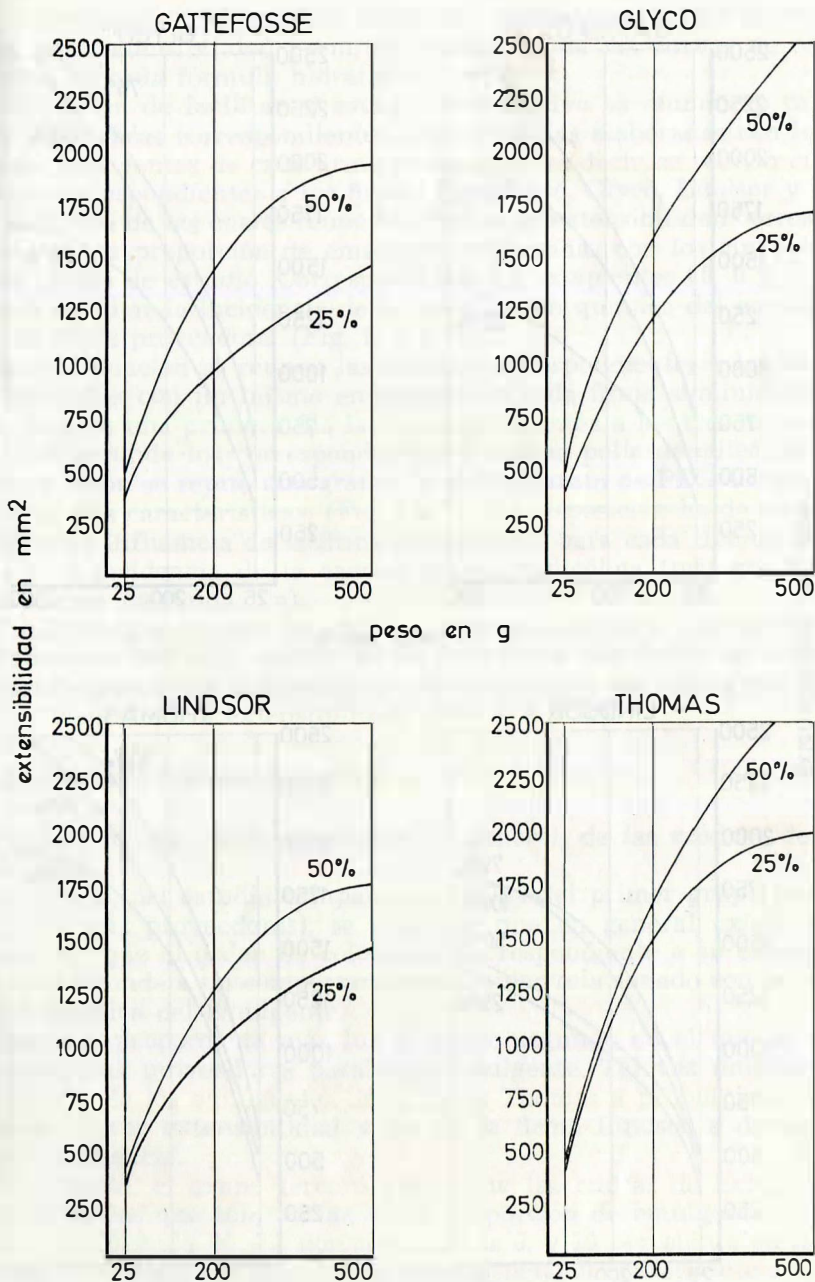


Fig. 11

EXCIPIENTE 1

TEMP : 19°

EMULGENTE : EST. PEG 400

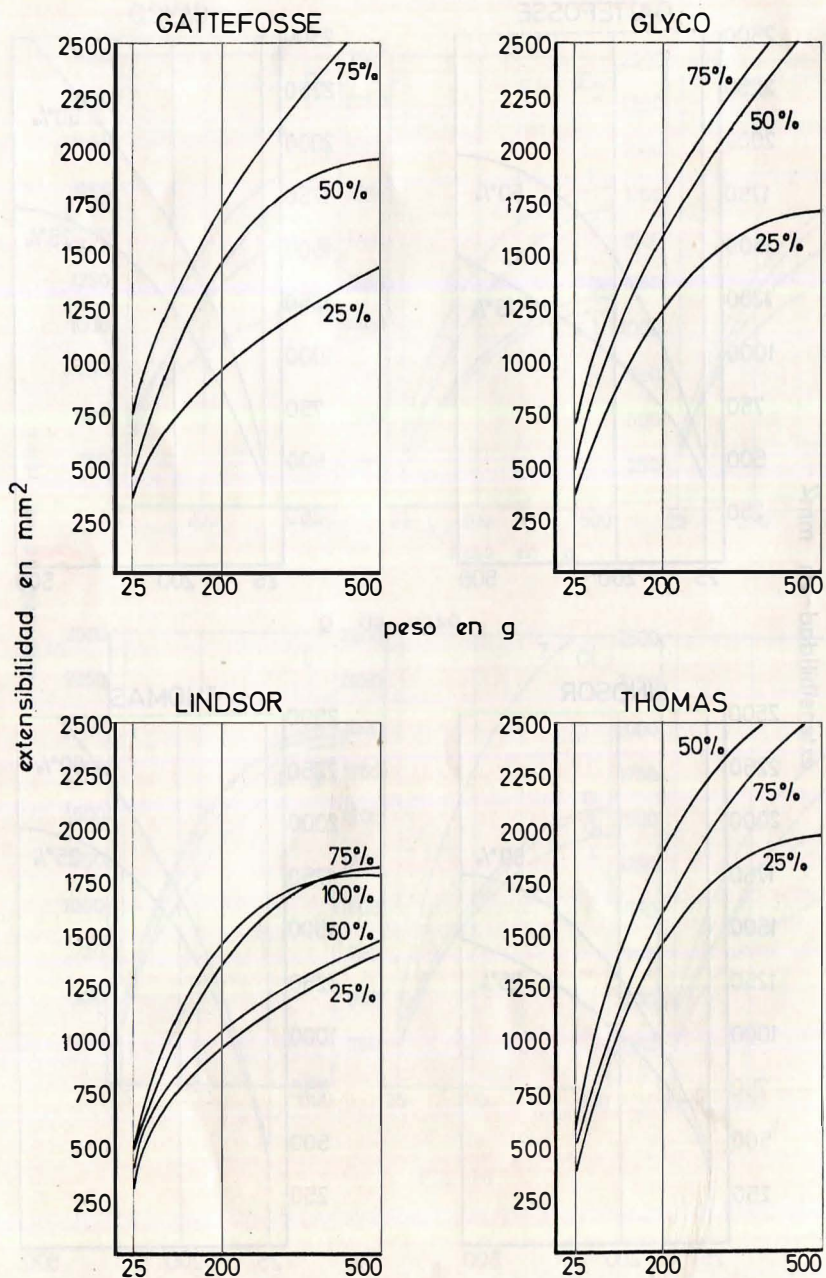


Fig. 12

2.3.2.3.—Representaciones gráficas.

Los valores de los cuadros anteriores trasladados a ejes de coordenadas peso-extensibilidad permiten el trazado de las curvas de extensibilidad de cada fórmula hidratada.

Con el fin de facilitar el estudio comparativo se reúnen en primer lugar las gráficas correspondientes a las fórmulas elaboradas con los diferentes emulgentes de cada firma proveedora, es decir, se reúnen cuatro gráficas correspondientes a las firmas Gattefossé, Glyco, Lindsor y Thomas cada una de las cuales reúne las curvas de extensibilidad correspondientes a una proporción de emulgente elaboradas con los cinco emulgentes objeto de estudio. Corresponden a los excipientes 00, 0 y 1. Ello permite estudiar la incidencia de la constitución química del emulgente en cada firma proveedora. (Fig. 1, 2 y 3).

A continuación se reúnen las gráficas correspondientes a las fórmulas elaboradas con un mismo emulgente de cada firma suministradora, situándose en una primera fila las correspondientes a los tres estearatos y en una segunda los correspondientes a cadena polietilenglicólica 400, por cuya razón se repite una gráfica la del estearato de PEG 400 por gozar de las dos características. (Fig. 4 a 7). Tal disposición ha de permitir comparar la influencia de la firma preparadora para cada tipo de emulgente y la incidencia de la cadena polietilenglicólica (primera fila) y radical ácido (segunda fila).

Finalmente se reúnen las gráficas correspondientes a las tres fórmulas elaboradas con cada emulgente de cada firma con objeto de estudiar comparativamente la influencia de la proporción de emulgente (5-7, 5-10 por ciento) en la extensibilidad. (Fig. 8, 9 y 10).

2.3.2.4.—Consideraciones

Poco es lo que puede deducirse, en general, de las gráficas de extensibilidad.

En efecto, del estudio comparativo de las del primer grupo (reunidas por firmas proveedoras), se concluye que en general existe poca dispersión y que el orden de colocación correspondiente a su extensibilidad, no responde a un comportamiento regular relacionado con la constitución química del emulgente.

Tampoco proporciona más luz el grupo segundo en el que se reúnen por firmas proveedoras para cada emulgente. Tal vez únicamente la tendencia de los emulgentes de la firma Thomas a proporcionar fórmulas de mayor extensibilidad y los de la firma Lindsor a darlas de mayor consistencia.

Finalmente, el grupo tercero que reúne las curvas de extensibilidad de fórmulas que sólo varían en la proporción de emulgente (5 por ciento en la fórmula 00, 7.5 por ciento en la 0, y 10 por ciento en la 1), confirma la existencia en general de poca dispersión consecuente a escasa influencia del factor variable. El orden de colocación de las curvas es

en general, el que corresponde a una mayor extensibilidad para una menor concentración de emulgente, si bien en algunos casos, los menos, ello no ocurre, bien por existir menos dispersión bien como consecuencia de los errores del método, que exigiría muchas más de tres determinaciones para asegurar la validez de los valores medios, lo que no se ha llevado a cabo en estas experiencias porque las consecuencias generales que se deducen del conjunto de ensayos parecen suficientemente representativas sin necesidad de llegar a ello.

2.3.2.5.—Resultados experimentales de fórmulas con grado de hidratación superior al 25 por ciento.

Con objeto de estudiar la influencia del grado de hidratación en la extensibilidad, se ensaya esta propiedad física de aquellas fórmulas que permiten una hidratación superior al 25 por ciento. Son las preparadas a base de estearato de PEG 400 en la proporción del 7,5 y 10 por ciento (fórmulas 0 y 1 respectivamente), permitiendo la primera un 50 por ciento de hidratación y la segunda un 50 y un 75 por ciento. Esta última fórmula con un único excipiente, el de Lindsor, permite llegar a un 100 por ciento de hidratación.

Los resultados experimentales obtenidos se incluyen a continuación.

EXTENSIBILIDAD

Emulgente: Estearato PEG-400

Temperatura: 19°

Excipiente 0		Excipiente 1	
G.º Hidrat.: 50%	G.º Hidrat. 50%	Id. 75%	Id. 100%

Gattefossé

Vidrio	504	446	698	—
50 g	898	838	1.094	—
100 g	1.154	1.183	1.351	—
200 g	1.396	1.429	1.709	—
500 g	1.885	1.963	—	—

Glyco

Vidrio	478	478	609	—
50 g.	972	989	1.094	—
100 g	1.311	1.256	1.363	—
200 g	1.613	1.673	1.722	—
500 g	—	—	—	—

Lindsor	359	319	386	446
50 g	693	615	804	872
100 g	936	838	1.008	1.134
200 g	1.257	1.066	1.298	1.385
500 g	1.710	1.509	1.759	1.746

Thomas y Cía.

Vidrio	452	551	544	—
50 g	971	1.114	998	—
100 g	1.309	1.463	1.298	—
200 g	1.675	1.821	1.601	—
500 g	—	—	—	—

Como era de esperar, el incremento en la cantidad de agua incorporada determina un aumento de la extensibilidad que se manifiesta claramente con el excipiente 0 y no de manera tan definida con el excipiente 1 en el que sólo operando con el emulgente de la firma Gattefossé hay una respuesta clara y lógica. Tal vez ello deba atribuirse al aumento en el contenido de emulgente

2.3.3.—*Fase dispersante de las fórmulas binarias hidratadas.*2.3.3.1.—*Introducción.*

El hecho observado durante los primeros ensayos de hidratación del excipiente 0, confirmado posteriormente en los 1 y 00, de no ser lavables las fórmulas hidratadas especialmente cuando el grado de hidratación era del 25 por ciento, aconsejó la determinación sistemática del signo de todos los excipientes hidratados, toda vez que resultaba sorprendente el carácter no lavable de los mismos, habida cuenta de la naturaleza oleo-acuosa teórica de los ésteres polietilenglicólicos utilizados en la preparación de los distintos excipientes.

El

menzara a hacerse indefinida en unos casos o no claramente definida en otros obligó a utilizar una nomenclatura especial que permitiera diferenciar los casos dudosos.

El procedimiento adoptado ha sido el de acompañar a la nomenclatura clásica de los sistemas dispersos, de crucecitas (signos positivos), siendo el número de ellas que acompañe a cada letra A u O, el que indica en cada caso la difusión preferente del colorante. Se ha dado siempre como fase dispersante en los casos ambiguos, la de mayor difusión determinada por el número de signos positivos. Sin embargo, para indicar que el otro colorante también ha difundido, se ha acompañado a la letra representativa de la fase interna, de uno o más signos positivos para indicar su no total definición. En los casos en que ambos colorantes difundieron por igual, se ha dado como fase dispersante la oleosa, por

el hecho de ser más lenta la difusión del Sudán III en dicha fase, que la del azul de metileno en la acuosa.

La lectura de los resultados se ha efectuado en todos los casos a las 24 horas.

Los resultados, agrupados por excipientes, se incluyen a continuación.

2.3.3.2.—Resultados experimentales.

Hidratación 25%

Excipiente 00	Gattefossé	Glyco	Lindsor	Thomas
Laurato PEG 400	A/O	A/O+++	A/O	A/O++
Oleato PEG 400	A/O	A/O+++	A/O	A/O+++
Estearato PEG 400	A/O	A/O+++	A/O	A/O+++
Estearato PEG 1540	A/O	A/O+++	A/O	A/O+++
Estearato PEG 4000	A/O	A/O+++	A/O	A/O+++

Excipiente 0

Laurato PEG 400	A/O+++	A/O+++	A/O	A/O+++
Oleato PEG 400	A/O+++	A/O+++	A/O	A/O+++
Estearato PEG 400	A/O+++	A/O+++	A/O	A/O+++
Estearato PEG 1540	A/O+++	A/O+++	A/O	A/O+++
Estearato PEG 4000	A/O+++	A/O+++	A/O	A/O+++

Excipiente 1

Laurato PEG 400	A+/O+++	A+/O+++	A/O	A/O+++
Oleato PEG 400	A/O+++	A/O+++	A/O	A/O+++
Estearato PEG 400	A/O+++	A/O+++	A/O	A/O+++
Estearato PEG 1540	A/O+++	A/O+++	A/O	A/O+++
Estearato PEG 4000	A/O+++	A/O+++	A/O	A/O+++

Hidratación 50%

Excip. 0, Est. PEG 400	O++/A+++	O+/A+++	O++/A+++	A+/O+++
Excip. 1, Est. PEG 400	O+/A++	O++/A++	A+/O+++	O++/A+++

Hidratación 75%

Excip. 0, Est. PEG 400	—	—	—	A++/O+++
Excip. 1, Est. PEG 400	O+/A+++	O/A+++	A++/O+++	O++/A+++

2.3.3.3.—Consideraciones generales

La fase dominante de todas las fórmulas hidratadas con el 25 por ciento de agua, sea cual fuere el emulgente ester polietilenglicólico utilizado, la firma elaboradora y la proporción de emulgente en el intervalo 5-10 por ciento, es la oleosa, es decir, se obtienen emulsiones de tipo claramente definido acuo-oleoso (A/O). Tan sólo en dos casos, con

el laurato de PEG 400 de las firmas Gattefossé y Glyco y para la fórmula 1 (10 por ciento de emulgente) hay una ligera difusión del colorante hidrosoluble, azul de metileno, indicativa de un ligerísimo inicio de indefinición.

Cuando el grado de hidratación pasa a ser del 50 por ciento o del 75 por ciento ya los resultados son diferentes. En efecto, los emulgentes de la firmas Gattefossé y Glyco (mejor dicho, el emulgente Estearato de PEG 400, único utilizado por ser el único que permite aquellos grados de hidratación), dan lugar a fórmulas relativamente indefinidas de signo aun cuando aparentemente tiendan a ser oleo-acuosas por difundir mayormente el colorante hidrosoluble. El estearato de PEG 400 de Thomas da lugar a fórmulas todavía A/O aunque menos definidas con el excipiente O (7,5 por ciento de emulgente) a medida que aumenta el grado de hidratación y ya de signo O/A, si bien no perfectamente definido, cuando se prepara con arreglo a la fórmula 1 (10 por ciento de emulgente). Por lo que respecta al estearato de PEG 400 de Lindsor es el que da lugar a resultados menos explicables si bien en general se mantienen A/O las fórmulas hidratadas aunque con aumento de la indefinición a medida que aumenta la cantidad de agua incorporada.

De acuerdo con los resultados experimentales obtenidos no existe duda de que los esteres grasos de polietilenglicoles incorporados a vaselina se comportan, cuando no sobrepasan el 10 por ciento de la mezcla, para una hidratación del 25 por ciento como emulgentes A/O y sólo dan lugar a fórmulas O/A cuando aumenta la hidratación al 50 y 75 por ciento, pero no totalmente definidas, debiéndose atribuir más a la proporción relativa agua/fase lipofila que al poder emulgente del ester que, probablemente, actuará solo o preferentemente como viscorizante.

CONCLUSIONES

- 1.—La naturaleza del emulgente no influye sensiblemente en el valor de la extensibilidad de las fórmulas vaselina-emulgente hidratadas con una misma cantidad de agua (25 por ciento).
- 2.—La proporción de emulgente influye débilmente en la extensibilidad que disminuye al aumentar aquella, aunque de manera poco acusada dentro de los límites estudiados (5 a 10 por ciento de emulgente).
- 3.—El incremento en el contenido de agua determina un aumento en la extensibilidad.
- 4.—Los esteres de polietilenglicol estudiados, incorporados a vaselina al 5, 7,5 y 10 por ciento y adicionada la mezcla de un 25 por ciento de agua, dan lugar en todos los casos a excipientes-emulsión de tipo acuo-oleoso (A/O). Los obtenidos con estearato de PEG 400 y adicionados de un 50 por ciento o 75 por ciento de agua (único emulgente que lo permite), son de fase dominante poco definida aunque tendente en general a acuosa (sistemas oleo-acuosos, O/A), que se explicaría más bien por la proporción relativa de agua que por la propia influencia del emulgente.