

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo VII - Núm. 5-6

Mayo - Junio, 1966

Director: PROF. DR. JESUS CABO TORRES

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

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

Redacción y Administración:

FACULTAD DE FARMACIA, GRANADA-ESPAÑA

Imprime: José M.^a Ventura Hita (Antiguo Alumno de la Facultad)

Dep. Legal GR. núm. 17-1960

SUMARIO

	<u>PAG.</u>
Trabajos originales de la Facultad	
Influencia en los antioxidantes en la alterabilidad de los ceratos, por J. Oliver y J. M. ^o Suñé	215
Influencia de las pajas de habas y trigo sobre la digestibilidad y valor nutritivo de la harina de semilla de algodón, por J. Boza, G. Varela, J. Fonollá y Consuelo Rodríguez	243
Liberación de fósforo a partir de la fosforita por bacterias que actúan sobre los fosfatos, por A. Ramos C., J. M. Barea y V. Callao	251
El sulfóxido de Dimetilo. ¿Medicamento? ¿Disolvente? (I parte), por G. Verdejo Vivas.	257
Asociación Antiguos Alumnos	
VI Asamblea - Cádiz	273
Bibliografía	275
Ecos de la Facultad.	281

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA Y TECNICA PROFESIONAL
Y LEGISLACION

Prof. Dr. J. M.^a Suñé

Influencia de los antioxidantes en la alterabilidad de los ceratos

por

J. Oliver y J. M.^a Suñé (*)

Para el estudio de la influencia que puedan ejercer los antioxidantes en la alterabilidad de los ceratos se siguió el mismo criterio adoptado en el estudio de su alterabilidad (1).

Como fórmula básica experimental elegimos la del Cerato de esperma de ballena, oficial en nuestro código medicamentoso vigente (2), y como antioxidantes seleccionamos, de los existentes en el mercado, los más reconocidos por su mayor inocuidad y más elevada acción antioxidante. Tales son el ácido nordihidroguayarático, la mezcla a partes iguales de butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno, el galato de propilo y la tintura de benjuí (3).

Los antioxidantes se adicionaron a las fórmulas en la proporción de un 0,05% que, si bien resulta alta para preparados de uso interno en la legislación de la mayoría de naciones, creemos puede usarse en los ceratos puesto que se trata de preparados destinados a una aplicación externa. Por lo que se refiere a la tintura de benjuí se incorporó en la

proporción de un 4% que es la que prescribe el Codex en la monografía de su Cold Cream (4).

Desglosamos la investigación en cinco series, a saber:

- Serie I: Fórmulas sin antioxidantes que presumimos serviría de control.
- Serie II: Fórmulas adicionadas con un 0,05% de N. D. G. A.
- Serie III: Fórmulas adicionadas con un 0,05% de mezcla aa de BHT y BHA.
- Serie IV: Fórmulas adicionadas con un 0,05% de galato de propilo.
- Serie V: Fórmulas adicionadas con un 4% de tintura de benjuí.

Para cada serie se prepararon cinco fórmulas, a saber:

- A.—*Excipientne anhidro:*
 - Aceite de almendras dulces. 56 p.
 - Cera blanca 10 p.
 - Esperma de ballena... .. 14 p.
- B.—*Excipiente hidratado:*
 - Excipiente A 80 p.
 - Agua destilada 20 p.

(*) Extracto de la tesis doctoral del Dr. J. Oliver, dirigida por el Profesor J. M.^a Suñé, Granada 1964.

C.—*Excipiente hidratado con agua de rosas:*

Excipiente... A	80 p.
Agua de rosas	20 p.
Esencia de rosas... ..	II

D.—*Excipiente hidratado adicionado de borato sódico:*

Excipiente A	80 p.
Agua destilada... ..	20 p.
Borato sódico	0,5 p.

E.—*Fórmula completa:*

Aceite de almendras dulces	56 p.
Cera blanca	10 p.
Esperma de ballena	14 p.
Agua de rosas... ..	20 p.
Borato sódico	0,5 p.
Esencia de rosas	II

Las cinco fórmulas de cada serie

sometieron a un proceso de *oxidación acelerada*, flujo continuo de oxígeno, aprovechando además todas las circunstancias de fácil aplicación que favorecen la autoxidación. Ello nos obligó a montar un dispositivo cuyos antecedentes se remontan al descrito por RIEMENSCHNEIDER, TÜRER y SPECK (5), más tarde adaptado por BLANK y cols., (6), y, modificada algo por ALEMANY (7).

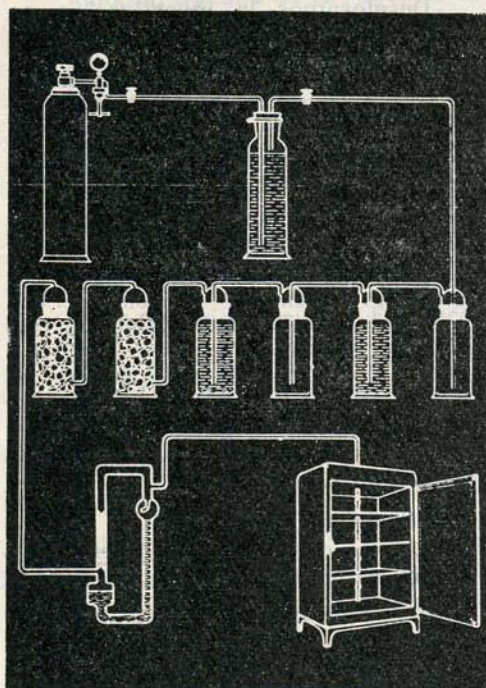
El dispositivo, ajustado a nuestra investigación consta, como puede apreciarse en el esquema que ofrecemos, de un tren de aireación y de una estufa de cultivo. El tren de aireación proporciona oxígeno limpio y seco y la estufa mantiene las muestras a 35° C.

El tren de aireación consta:

- 1.—De una bombona de oxígeno comprimido procedentes de la Oxhídrica Malagueña.
- 2.—Un regulador de presión que previene los excesos de la misma. Este dispositivo se complementa con:
- 3.—Frasco vacío que evita el paso eventual por succión de la solución de ácido sulfúrico al regulador.
- 4.—Frasco con solución al 1% de ácido sulfúrico.
- 5.—Frasco con solución al 2% de dicromato potásico.
- 6.—Torreta con cloruro cálcico granulado.
- 7.—Torreta con cloruro cálcico granulado.

A intervalos regulares de tiempo se cambió el cloruro cálcico y las soluciones de dicromato potásico y ácido sulfúrico.

El oxígeno limpio y seco procedente de la torreta 7 pasa por un



(R-37)

se envasaron en cajas de plástico de 50 mm. de diámetro y 30 mm. de altura que se dejaron abiertas y se

manómetro AFORA fijo en la graduación 105 de su escala, que corresponde a un paso aproximado de 9 litros de oxígeno por hora a 20° C y a 760 mm de presión de mercurio. La regulación no fue constante durante toda la experiencia dada la dificultad que entraña a pesar del sistema de llaves que acoplamos al aparato.

El oxígeno que sale del manómetro penetra, mediante un tubo de goma, por el orificio superior de la estufa de cultivo y es conducido hasta la parte inferior de la misma por el mismo tubo de goma. La puerta de la estufa se ajustó con juntas de goma para evitar, en lo posible, pérdidas de oxígeno.

La estufa se mantuvo a 35° C y con la luz encendida. El día del análisis de cada serie se homogeneizaron todas las muestras restantes con el fin de variar la capa de cerato en contacto directo con el oxígeno. Por otra parte, envasadas de nuevo las cremas, se hicieron una serie de agujeros en su masa para aumentar la superficie de contacto crema-oxígeno.

Las determinaciones se efectuaron en tiempos regulares y se llevaron a cabo el día de su preparación y a los 4, 8, 16, 32, 64 y 192 días.

En su día correspondiente y para cada una de las muestras de cada serie se determinaron los índices de yodo, saponificación, acidez y se colorimetró la muestra. Para cada índice se obtuvieron tres resultados concordantes y se dió como resultado definitivo la media de estas determinaciones.

1.—Índice de yodo.

En un trabajo anterior en el que

estudiábamos la Alterabilidad de los ceratos (1), expusimos una crítica sobre el índice de yodo y su empleo como método para seguir el curso de un proceso autoxidativo. De lo allí expuesto a este respecto concluimos «que para servirse del índice de yodo para seguir un proceso de autoxidación es imprescindible preparar de antemano y en suficiente cantidad para toda la investigación, la solución de monobromuro de yodo 0,2 N». Esta conclusión queda confirmada con los resultados que ofrecemos en la página siguiente.

En efecto: en la Serie I se elevan bruscamente los índices de yodo obtenidos el día 32 de la investigación, (1-IX-63) que coincide con el empleo de una nueva solución de monobromuro de yodo. Esta nueva solución se preparó el día 27 de agosto de 1963 y con ella y en este mismo día se pretendió determinar los índices de yodo correspondientes al día 16 de la Serie II, cosa que no fue posible porque debido a la preparación inmediata de la solución no pudimos obtener blancos concordantes (los blancos obtenidos fueron: 42,0.— 42,0.— 40,9.— 41,0.— 41,9.— 41,3.— 41,85.— 41,8). Queremos hacer constar que para estas fechas estábamos totalmente impuestos en las técnicas de la investigación: Preparábamos una muestra cuyo peso variaba sólo a partir de la tercera decimal y se operaba con una meticulosidad tal que los blancos ordinariamente no diferían más que en las centésimas de solución de tiosulfato consumido; por otra parte si la variación era más acentuada desechábamos la muestra y la repetíamos dando como resultado definitivo el resultado medio de tres blancos concordantes.

Un hecho fortuito nos obligó a

Días	Excipiente anhidro (A)	Excipiente hidratado (B)	Excipiente hidratado con borato sódico (D)	Excipiente hidratado con agua de rosas (C)	Fórmula completa (E)	Observaciones
<i>SERIE I.—Muestras sin antioxidantes</i>						
0	58,7	51,5	52,1	51,8	51,9	
4	58,4	50,7	51,4	51,7	51,4	
8	57,0	51,3	51,1	51,7	51,3	
16	57,6	54,0	52,3	52,2	52,1	Rancio
32	69,1	59,0	60,0	60,6	60,7	M.N. (*)
64	—	53,2	52,3	57,2	52,0	
<i>SERIE II.—Muestras con N.D.G.A.</i>						
0	58,1	50,6	51,5	50,8	50,7	
4	57,1	49,6	50,2	50,0	50,6	
8	57,6	50,4	51,1	49,6	49,9	
16						M.N.
32	67,0	60,3	56,8	58,7	57,6	
64						Rancio
<i>SERIE III.—Muestras con BHT - BHA</i>						
0	58,3	51,3	51,4	50,9	51,4	
4	69,6	58,3	59,5	58,2	58,8	M. N.
8	57,8	51,5	51,7	51,7	52,2	M. N.
16	69,1	59,6	60,6	60,0	62,0	M. N.
32	68,6	61,9	61,4	62,9	60,3	
64						Rancio
<i>SERIE IV.—Muestras con galato de propilo</i>						
0	58,1	49,5	49,8	48,3	49,8	
4	63,3	54,8	55,9	56,0	56,2	M. N.
8	68,6	56,5	57,7	55,7	57,9	
16	60,9	59,6	58,8	57,0	60,2	
32	64,1	59,8	61,6	60,2	62,3	M. N.
64						Rancio
<i>SERIE V.—Muestras con tintura de benjuí</i>						
0	58,2	51,2	51,2	51,5	51,4	
4	57,8	51,3	50,8	51,5	52,0	
8	57,7	51,9	51,4	52,7	52,4	
16	57,3	52,3	50,9	52,4	52,1	
32	67,8	61,9	60,7	60,7	61,6	M. N.
64	56,6	53,8	55,2	53,3	53,3	

(*) N. = Se empleó nueva solución de monobromuro de yodo.

aplazar la determinación del índice de yodo del día 4 de la Serie III desde el día 17 de agosto hasta el primer día libre que fue el 5 de septiembre. En el interin las muestras se guardaron en el congelador del frigorífico. El 21 de agosto se determinaron los índices de yodo correspondientes al día 8 de la Serie III. La observación de los resultados de los días 0 y 8, nos muestra que son lógicos, porque para su determinación se empleó la misma solución de monobromuro de yodo. En cambio los del día 4 son altos y no comparativos porque se usó una nueva solución.

En los resultados de la Serie IV se observan dos elevaciones bruscas de los índices correspondientes a los días 4 y 32 que coinciden con dos cambios de solución de monobromuro de yodo y lo mismo sucede el día 32 de la serie V.

Queda así prolijamente demostrada la necesidad de preparar la mentada solución en suficiente cantidad para toda la investigación si se quiere seguir el curso de proceso autoxidativo con una cierta garantía y sin demasiada complicación en la preparación de las soluciones precisas para aplicar la técnica de determinación del índice de yodo. Conscientes de esta necesidad abandonamos su empleo a partir del día 32 de cada serie, a excepción de la serie V en la que, por disponer todavía de solución de monobromuro de yodo, determinamos los índices del día 64 con resultados significativos en relación con los del día 32 en el que se empleó el mismo monobromuro. Es lógico que los valores del día 64 hayan experimentado un descenso de varias unidades en relación con los inmediatos anteriores

porque en el día 32 las muestras no presentaban aún características organolépticas típicas de enranciamiento (color más blanco y olor a rancio) y sí en el día 64, circunstancia que creemos justifica la brusca disminución del valor de los índices.

La literatura, por otra parte, indica la necesidad de que la solución de monobromuro de yodo sea reciente para determinar el índice, porque con el tiempo pierde lo que podríamos llamar «fuerza de fijación» sobre los dobles enlaces de las moléculas orgánicas. A esta posible objeción contestamos, que con nuestro trabajo no pretendemos fijar el valor del índice de Yodo del Cerato de esperma de ballena de F.E. IX, sino seguir el curso de su oxidación y bajo este punto de vista, creemos, que se puede usar la técnica de determinación del índice, siempre que se disponga en cantidad de la solución de monobromuro. El valor del Índice de Yodo —en cuanto a índice—, obtenido en cada día de análisis podrá no ser el verdadero, pero sí se obtendrán una serie de resultados comparativos entre sí y tanto más significativos cuanto mayor sea el enranciamiento de las muestras. Por tanto en las primeras fases de la autoxidación, el índice de yodo no puede reemplazar de ninguna de las maneras al de peróxidos, acidez o colorimetría, que acusan mucho más las modificaciones que por oxidación sufren las moléculas orgánicas en dichos primeros estadios.

Resumiendo lo dicho podemos concluir:

- a) Que se puede seguir un proceso autoxidativo empleando la técnica de determinación del Índice de Yodo siempre que se dis-

ponga de solución de monobromuro de yodo 0,2 N en cantidad suficiente para toda la investigación.

- b) Que preparado el monobromuro de yodo debe dejarse unos días en reposo para que se estabilice.
- c) Que para seguir un proceso de autoxidación, la técnica de determinación del Índice de Yodo no es tan apropiada como la determinación de los índices de peróxidos, acidez y colorimetría, a la que puede ayudar, pero en ningún caso sustituir.
- d) Que los valores obtenidos no responden al Índice de Yodo absoluto que, en cada momento, tienen las muestras, ya que si bien se emplea la técnica de determinación de este índice, se aplica sin tomar en consideración las causas de error que someramente hemos apuntado en el capítulo de «Alterabilidad de los ceratos».

2.—Índice de saponificación.

La determinación de este Índice no ofrece dificultades en cuanto a la preparación de las soluciones normalizadas que se emplean (solución alcohólica de potasa 0,5 N y solución de ácido clorhídrico 0,5 N), ni por lo que se refiere a su técnica que es sencilla a pesar de que las muestras deban hervir a reflujo y moderadamente, durante media hora exacta, contando el tiempo a partir del momento en el que comienza la ebullición. El empleo de un baño maría resuelve satisfactoriamente la exigencia de la ebullición moderada y la adición de capilares de vidrio para regular la ebullición, permite

conocer el momento exacto de su comienzo, que coincide con el desprendimiento de burbujas de aire del interior de los capilares.

El uso del índice de saponificación para seguir un proceso autoxidativo, queda limitado por una circunstancia adversa y fundamental que dimana del hecho comprobado de que las muestras sometidas a calefacción y en medio alcalino, toman un color amarillento en las primeras fases de la autoxidación que progresa hasta el rojo ladrillo en las muestras enranciadas. Esta circunstancia dificulta cada vez más la observación del viraje de la fenolftaleína que toma color rojo en medio alcalino y cambia a incoloro cuando la solución ácida, vertida desde la bureta, ha neutralizado el exceso de álcali. En las muestras francamente enranciadas la apreciación objetiva del punto de viraje es prácticamente imposible. Como un método analítico no puede depender de estados subjetivos del operador, a nuestro entender la determinación del índice de saponificación para seguir un proceso oxidativo sólo es aplicable desde el comienzo del proceso hasta que la muestra ha adquirido cierto grado de autoxidación, momento que aproximadamente coincide con la apreciación organoléptica del enranciamiento. Por esto en nuestra investigación sólo determinamos este índice hasta el día 32 de cada serie y honradamente confesamos que incluso los resultados de este día, en las series II a la V, no merecen garantía. En la serie I, sin antioxidantes, la duda sobre la objetividad de los resultados comienza el día 16.

Los valores obtenidos se exponen a continuación:

Días	Excipiente anhidro (A)	Excipiente hidratado (B)	Excipiente hidratado con aoroto sódico (D)	Excipiente hidratado con agua de rosas (C)	Fórmula completa (E)	Observaciones
SERIE I.—Muestras sin antioxidantes						
0	175,4	140,8	143,1	145,9	143,5	
4	173,6	142,0	144,1	146,0	144,6	
8	174,1	143,1	150,4	147,2	144,7	
16	178,2	147,5	149,3	149,0	151,6	Rancio
32	174,8	148,1	155,3	152,6	152,1	
SERIE II.—Muestras con N. D. G. A.						
0	177,8	164,0	145,8	146,5	147,1	
4	173,8	143,7	145,0	144,8	144,9	
8	176,6	146,1	148,2	149,6	150,4	
16	173,9	150,2	151,2	145,9	152,0	
32	215,9	193,6	198,6	193,1	196,4	Rancio
64						
SERIE III.—Muestras con BHT - BHA						
0	178,1	145,8	145,0	146,5	144,4	
4	174,4	143,9	146,6	143,6	144,2	
8	174,6	147,9	148,6	149,1	148,8	
16	175,3	149,3	147,0	149,7	153,6	
32	174,3	156,4	157,4	159,6	158,2	Rancio
64						
SERIE IV.—Muestras con galato de propilo						
0	175,7	143,1	143,6	142,7	144,5	
4	176,5	142,9	146,2	146,1	144,4	
8	176,9	145,8	146,7	144,4	146,8	
16	156,9	154,3	151,8	149,3	153,5	
32	178,4	161,0	161,6	154,7	161,0	Rancio
64						
SERIE V.—Muestras con tintura de benjuí						
0	174,0	146,6	145,5	148,5	147,4	
4	175,0	148,9	148,0	143,8	152,5	
8	175,6	146,9	147,0	147,6	148,8	
16	177,0	153,6	152,2	154,5	153,5	
32	174,7	158,2	154,3	155,0	156,4	
64	171,3	162,0	162,8	163,0	166,3	

Del estudio de los valores obtenidos concluimos que el Índice de Saponificación no es adecuado para seguir un proceso autoxidativo por-

que su aplicación sólo es significativa durante el primer período de la autoxidación,

3.—Indice de acidez

De todos los índices de las grasas es éste el más fácil de determinar no sólo por la sencillez de la preparación de las soluciones que precisa sino también por la simplicidad de su técnica.

En cuanto a su aplicación como método para seguir el curso de un proceso oxidativo cabe señalar que su aumento progresivo y gradual durante todo el proceso lo hace muy idóneo tanto para seguir el curso como para determinar el grado de

enranciamiento de una grasa. No obstante su aplicación, por lo que se refiere a los ceratos queda limitada a aquellas muestras que carecen de borato sódico, pues éste interfiere el viraje del indicador y además la reacción alcalina de su solución acuosa falsea el valor del índice.

A continuación se exponen los valores obtenidos con las muestras de las cinco series y su representación gráfica obtenida tomando como valor del día 0 la media aritmética de los valores de los días 0 al 16.

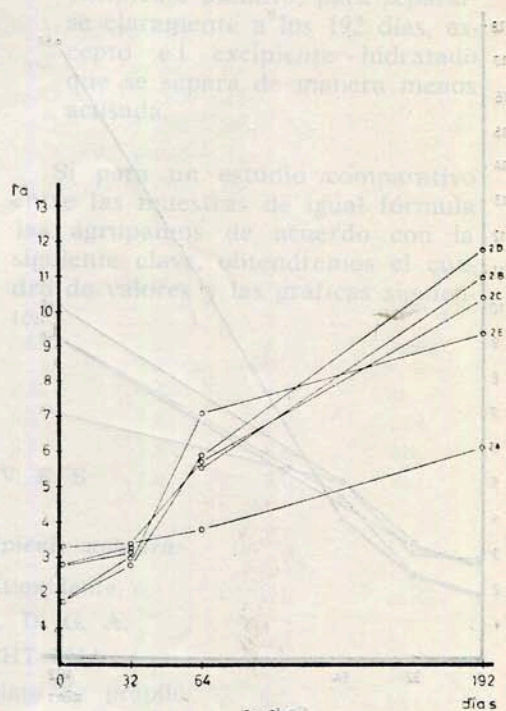
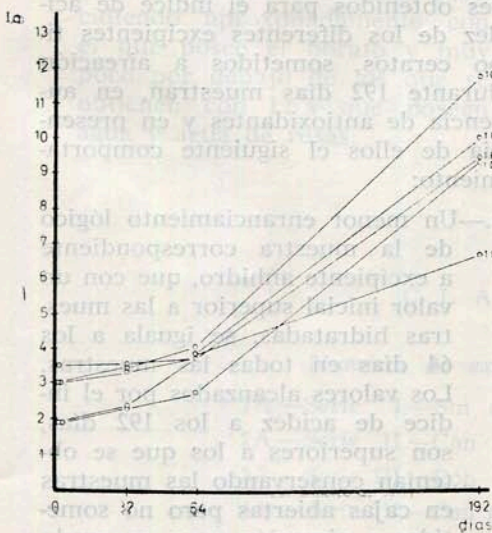
Días	Excipiente anhidro (A)	Excipiente hidratado (B)	Excipiente hidratado con borato sódico (D)	Excipiente hidratado con agua de rosas (C)	Fórmula completa (E)	Observaciones
SERIE I.—Muestras sin antioxidantes						
	1A	1B	1D	1C	1E	
0	3,5	2,9	1,9	2,9	1,8	¿Rancio?
4	3,5	3,0	1,5	2,9	1,7	
8	3,5	2,9	1,8	3,0	1,7	
16	3,5	3,1	2,1	3,1	1,9	
32	3,5	3,3	2,2	3,2	2,2	
64	3,8	3,8	3,7	4,7	3,7	
192	6,8	10,1	9,4	11,8	9,6	
SERIE II.—Muestras con N. D. G. A.						
	2A	2B	2D	2C	2E	
0	3,3	2,7	1,6	2,7	1,5	Rancio
4	3,2	2,7	1,9	2,7	1,7	
8	3,3	2,8	1,7	2,7	2,0	
16	3,3	2,9	2,1	2,9	2,1	
32	3,4	3,3	2,8	3,2	3,0	
64	3,7	5,6	5,9	5,7	7,1	
192	6,1	11,0	11,8	10,4	9,4	
SERIE III.—Muestras con BHT - BHA						
	3A	3B	3D	3C	3E	
0	3,5	2,9	1,7	2,9	1,7	Rancio
4	3,5	3,0	2,0	2,9	2,0	
8	3,5	3,0	2,0	3,0	1,8	
16	3,6	3,2	2,3	3,0	2,2	
32	3,6	3,6	2,7	3,6	3,0	
64	4,3	4,4	4,7	4,0	6,4	
192	6,9	7,8	6,9	8,6	12,5	

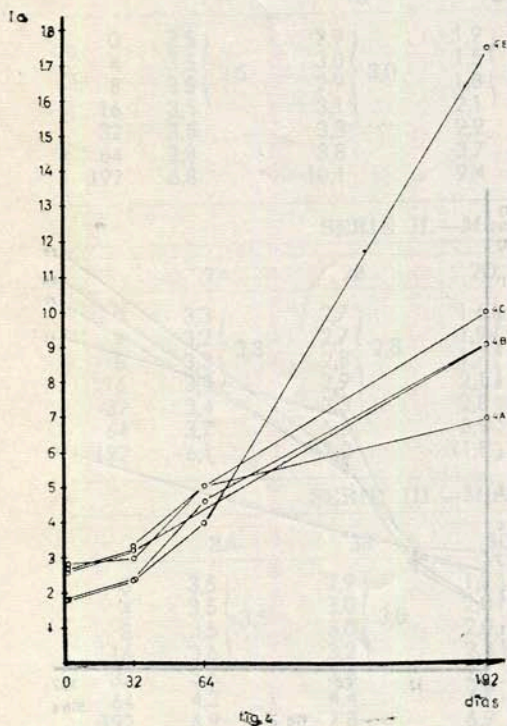
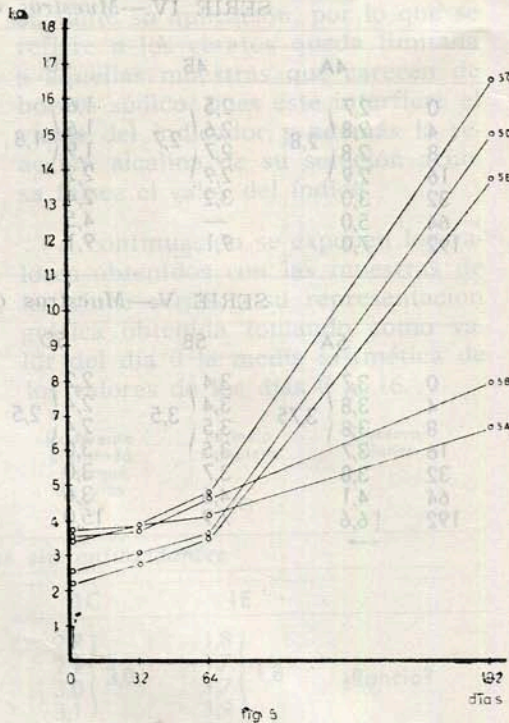
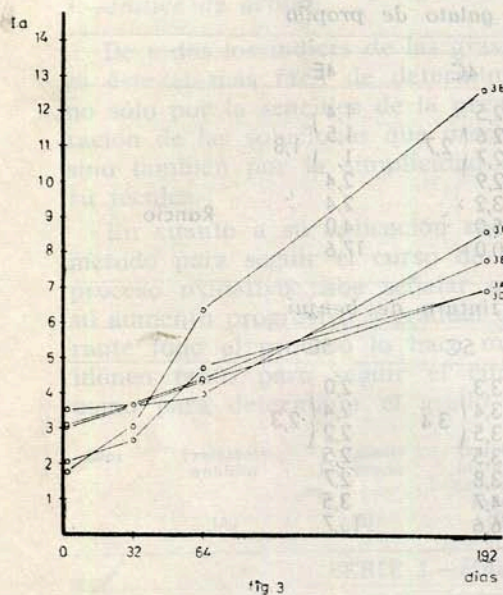
SERIE IV.—Muestras con galato de propilo

	4A	4B	4D	4C	4E	
0	2,7	2,5	1,6	2,5	1,4	
4	2,8	2,6	1,6	2,6	1,5	
8	2,8	2,7	1,9	2,7	1,7	
16	2,9	2,9	2,2	2,9	2,4	
32	3,0	3,2	2,4	3,2	2,4	
64	5,0	—	4,5	5,0	4,0	
192	7,0	9,1	9,1	10,0	17,6	Rancio

SERIE V.—Muestras con tintura de benjuí

	5A	5B	5D	5C	5E	
0	3,7	3,4	2,2	3,3	2,0	
4	3,8	3,4	2,4	3,4	2,4	
8	3,8	3,5	2,4	3,5	2,2	
16	3,7	3,5	3,0	3,5	2,5	
32	3,8	3,7	3,0	3,8	2,7	
64	4,1	4,6	3,6	4,7	3,5	
192	6,6	7,9	15,0	16,6	13,7	





Las gráficas que reúnen los valores obtenidos para el índice de acidez de los diferentes excipientes tipo ceratos, sometidos a aireación durante 192 días muestran, en ausencia de antioxidantes y en presencia de ellos el siguiente comportamiento:

- a.—Un menor enranciamiento lógico de la muestra correspondiente a excipiente anhidro, que con un valor inicial superior a las muestras hidratadas, se iguala a los 64 días en todas las muestras. Los valores alcanzados por el índice de acidez a los 192 días, son superiores a los que se obtenían conservando las muestras en cajas abiertas pero no sometidas a aireación pero en grado

- apreciable, y las diferencias entre los distintos excipientes hidratados, poco significativas aunque se destaque algo con valores superiores, el excipiente con agua de rosas.
- b.—La presencia del *ácido nordihidroguayarático (NDGA)* en las fórmulas ensayadas hace que los valores del índice de acidez del excipiente anhidro se mantengan muy inferiores a los de los demás excipientes, que ya se observan después de los valores correspondientes a los 32 días, existiendo diferencias poco significativas entre los valores correspondientes a los excipientes hidratados.
- c.—La mezcla sinérgica *butilhidrositolueno-butilhidroxianisol (BHT-BHA)* da resultados hasta cierto punto sorprendentes. Los mayores valores de índice de acidez los proporciona la muestra con la fórmula completa y los menores el excipiente anhidro coincidiendo aproximadamente con el que posee el borato y muy poco por debajo de los que se obtienen con los que poseen agua y agua de rosas.
- d.—La presencia de *galato de propilo*, da lugar a valores similares para todas las fórmulas de los 64 días, para diferenciarse claramente en tres grupos a los 192; el excipiente anhidro con índice de acidez bajo, inferior a todos los demás, la fórmula completa con índice de acidez extraordinariamente elevado y las fórmulas hidratadas con un valor semejante entre ellas e intermedio entre las mencionadas antes, aunque más próximo a la anhidra.
- e.—Por último la presencia de *tintura de benjuí*, hace que ya a los 64 días, las muestras hidratadas alcancen valores próximos por defecto o exceso a los del excipiente anhidro, para separarse claramente a los 192 días, excepto el excipiente hidratado que se separa de manera menos acusada.
- Si para un estudio comparativo entre las muestras de igual fórmula las agrupamos de acuerdo con la siguiente clave, obtendremos el cuadro de valores y las gráficas siguientes:

Operaciones	64	128	192	256	320	Días
(*)	3.75	8.5	3.5	3.3	3.3	0
	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	32
	1.1	3.0	3.3	3.3	3.3	64
	0.0			3.3	3.3	192
		C L A V E S				

Muestras de excipiente anhidro:

Operaciones	1A	2A	3A	4A	5A	Días
(*)	1A.—Serie I.—Sin antioxidante.	2A.—Serie II.—Con N. D. G. A.	3A.—Serie III.—Con BHT-BHA	4A.—Serie IV.—Con galato de propilo	5A.—Serie V.—Con tintura de benjuí.	0
						32
						64
						192

Muestras de excipiente hidratado:

- 1B.—Serie I.—Sin antioxidante.
 2B.—Serie II.—Con N. D. G. A.
 3B.—Serie III.—Con BHT-BHA.
 4B.—Serie IV.—Con galato de propilo.
 5B.—Serie V.—Con tintura de benjuí.

Muestras de excipiente hidratado adicionado de borato sódico:

- 1D.—Serie I.—Sin antioxidantes.
 2D.—Serie II.—Con N. D. G. A.
 3D.—Serie III.—Con BHT-BHA.
 4D.—Serie IV.—Con galato de propilo.
 5D.—Serie V.—Con tintura de benjuí.

Muestras de excipiente hidratado con agua de rosas:

- 1C.—Serie I.—Sin antioxidantes.
 2C.—Serie II.—Con N. D. G. A.
 3C.—Serie III.—Con BHT-BHA.
 4C.—Serie IV.—Con galato de propilo.
 5C.—Serie V.—Con tintura de benjuí.

Muestras de fórmulas completas:

- 1E.—Serie I.—Sin antioxidante.
 2E.—Serie II.—Con N. D. G. A.
 3E.—Serie III.—Con BHT-BHA.
 4E.—Serie IV.—Con galato de propilo.
 5E.—Serie V.—Con tintura de benjuí.

Muestras de excipiente anhidro

Días	1A	2A	3A	4A	5A	Observaciones
0	3,5	3,3	3,5	2,8	2,75	(*)
32	3,5	3,4	3,6	3,0	3,8	
64	3,8	3,7	4,3	5,0	4,1	
192	6,8	6,1	6,9	7,0	6,6	

Muestras de excipiente hidratado

Días	1B	2B	3B	4B	5B	Observaciones
0	3,0	2,8	3,0	2,7	3,5	(*)
32	3,3	3,3	3,6	3,2	3,7	
64	3,8	5,6	4,4	—	4,6	
192	10,1	11,0	7,8	9,1	7,9	

Muestras de excipiente hidratado con borato sódico

Días	1D	2D	3D	4D	5D	Observaciones
0	1,8	1,8	2,0	1,8	2,5	(*)
32	2,2	2,8	2,7	2,4	3,0	
64	3,7	5,9	4,7	4,5	3,6	
192	9,4	11,8	6,9	9,1	15,0	

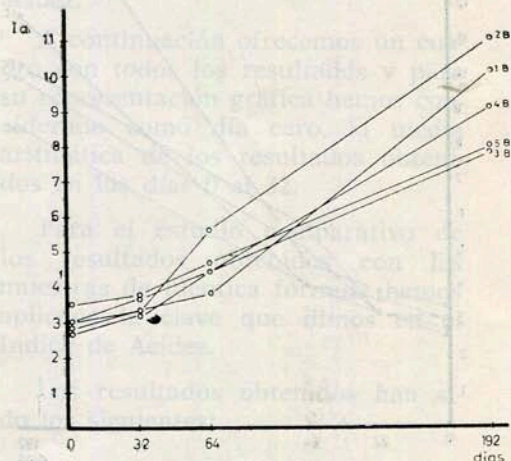
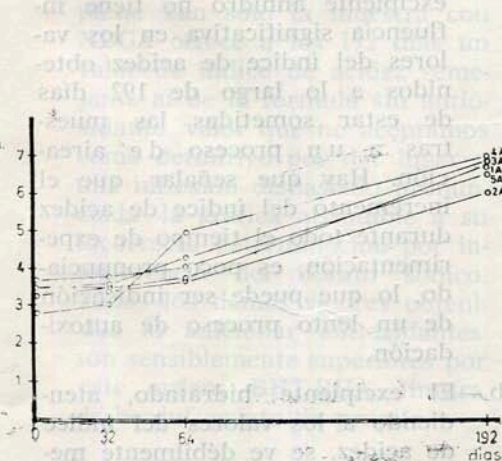
Muestras de excipiente hidratado con agua de rosas

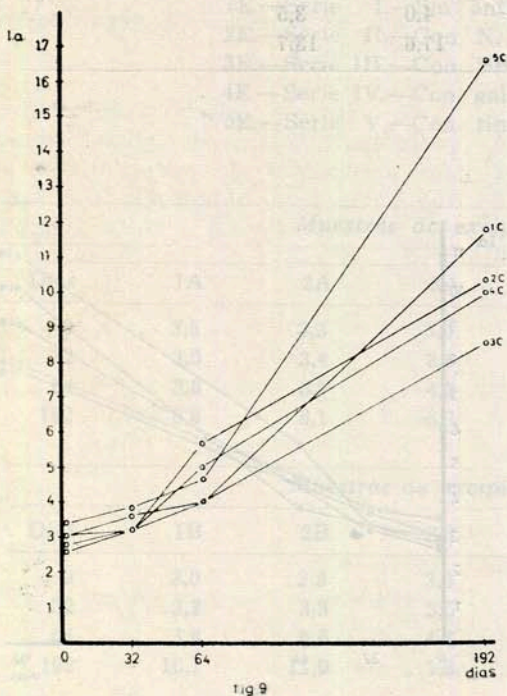
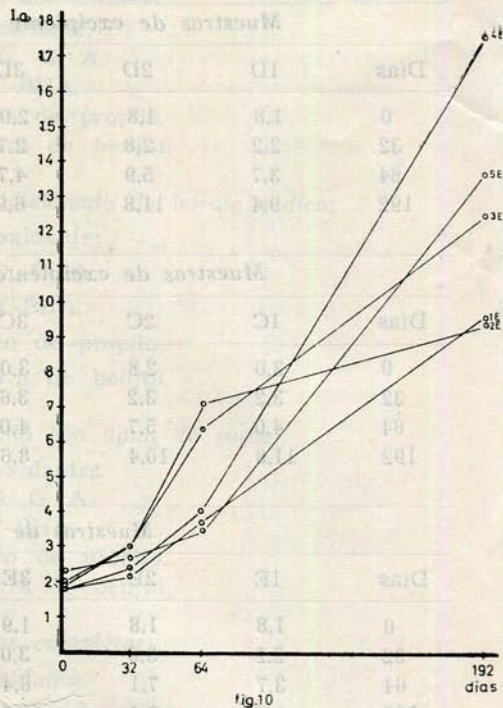
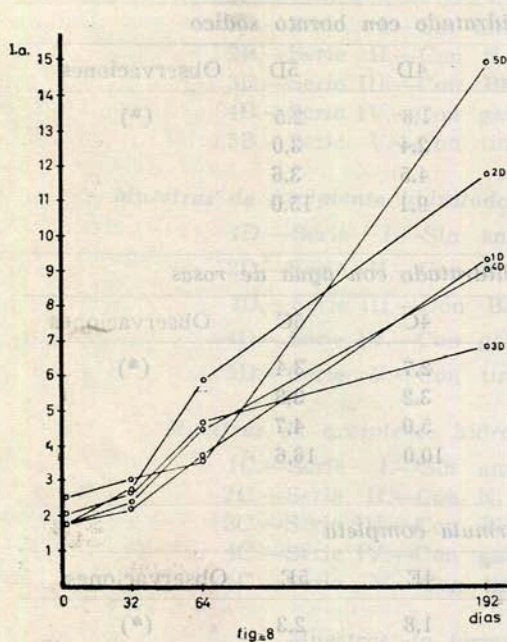
Días	1C	2C	3C	4C	5C	Observaciones
0	3,0	2,8	3,0	2,7	3,4	(*)
32	3,2	3,2	3,6	3,2	3,8	
64	4,0	5,7	4,0	5,0	4,7	
192	11,8	10,4	8,6	10,0	16,6	

Muestras de fórmula completa

Días	1E	2E	3E	4E	5E	Observaciones
0	1,8	1,8	1,9	1,8	2,3	(*)
32	2,2	3,0	3,0	2,4	2,7	
64	3,7	7,1	6,4	4,0	3,5	
192	9,6	9,4	12,5	17,6	13,7	

(*) Medias de los días 0 al 16





De la consideración de los valores y gráficas se desprenden las siguientes consideraciones:

- La adición de antioxidantes al excipiente anhidro no tiene influencia significativa en los valores del índice de acidez obtenidos a lo largo de 192 días de estar sometidas las muestras a un proceso de aireación. Hay que señalar, que el incremento del índice de acidez durante todo el tiempo de experimentación, es poco pronunciado, lo que puede ser indicación de un lento proceso de autoxidación.
- El excipiente hidratado, atendiendo a los valores del índice de acidez, se ve débilmente mejorado por la adición de BHT-

BHA o de tintura de benjuí, menos por la de galato de propilo y es contraproducente la incorporación de NDGA.

- c.—En las muestras con borato sódico, se obtienen los mejores resultados con la mezcla BHT-BHA, con valores bastante inferiores a los obtenidos sin adición de antioxidante, prácticamente no influye el galato de propilo y son totalmente contraproducentes el NDGA y la tintura de benjuí por éste orden.
- d.—El excipiente hidratado con agua de rosas, muestra comportamiento en cierto modo similar al anterior. Por una parte se obtienen los menores valores de índice de acidez, con la mezcla BHT-BHA, algo superiores aunque todavía mejores que sin antioxidantes, con galato de propilo, NDGA y francamente superiores a los obtenidos sin antioxidantes en presencia de tintura de benjuí.
- e.—Los valores más decepcionantes se obtienen con la fórmula completa. Tan sólo la muestra con NDGA ofrece a los 192 días un valor de índice de acidez semejante al de la fórmula sin antioxidante, valor que no aceptamos como definitivo por dar lugar a una inflexión demasiado pronunciada la gráfica atribuible a su incorrecta determinación por interferencia del borato sódico. Todos los demás valores obtenidos al adicionar antioxidantes son sensiblemente superiores por este orden: BHT-BHA, tintura de benjuí, galato de propilo.

4. Colorimetría.

Hemos aplicado el método colorimétrico propuesto en un trabajo anterior (8) al estudio de alterabilidad de los ceratos en presencia o no de antioxidantes. A lo expuesto en el trabajo mencionado hay que añadir que la estabilización de la intensidad de la corriente eléctrica, es prácticamente la única precaución que debe tomarse para una determinación correcta de las densidades ópticas; sin esta precaución los resultados no son concordantes. La intensidad de la corriente debe graduarse de forma tal que se pueda rebasar con el blanco cero de la escala del colorímetro.

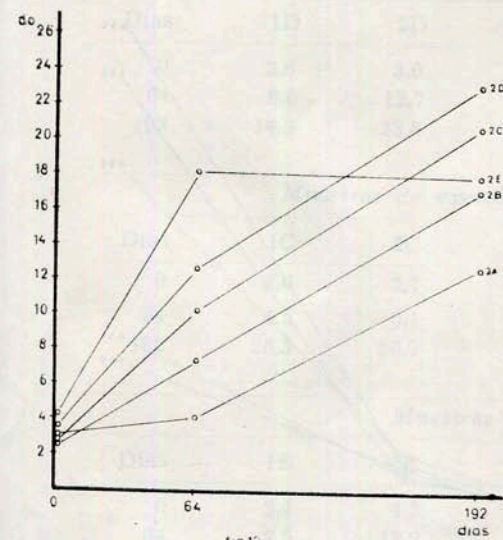
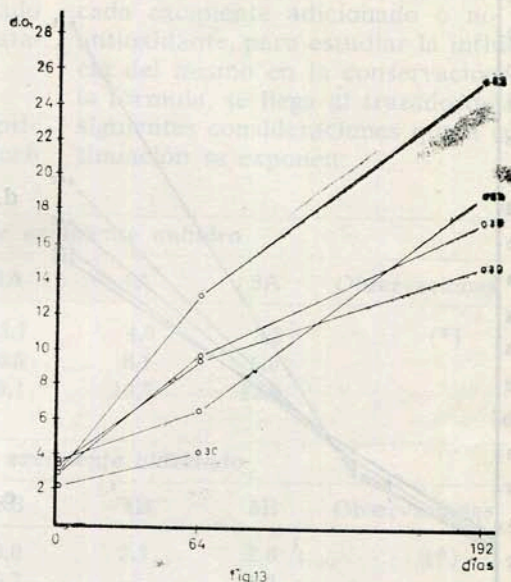
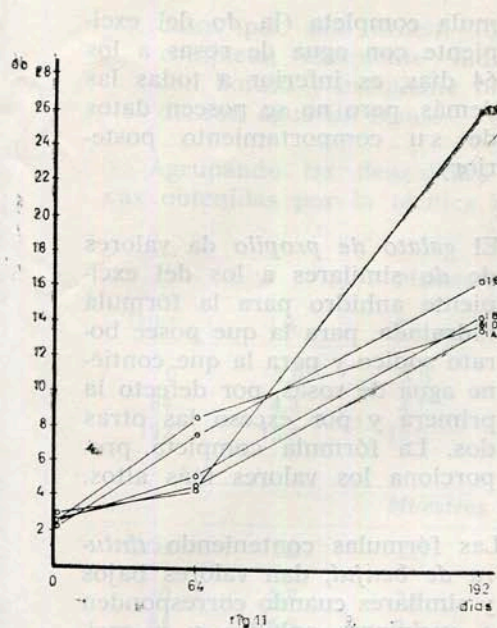
Todas las determinaciones se hicieron con un peso aproximado de dos gramos, pesados éstos con toda exactitud hasta la cuarta decimal. Por cálculo, a partir de las densidades ópticas obtenidas para dos gramos, hemos hallado las correspondientes a un gramo de muestra, con el fin de facilitar la comparación de los resultados con los índices de acidez.

A continuación ofrecemos un cuadro con todos los resultados y para su representación gráfica hemos considerado como día cero, la media aritmética de los resultados obtenidos en los días 0 al 32.

Para el estudio comparativo de los resultados obtenidos con las muestras de idéntica fórmula hemos aplicado la clave que dimos en el Índice de Acidez.

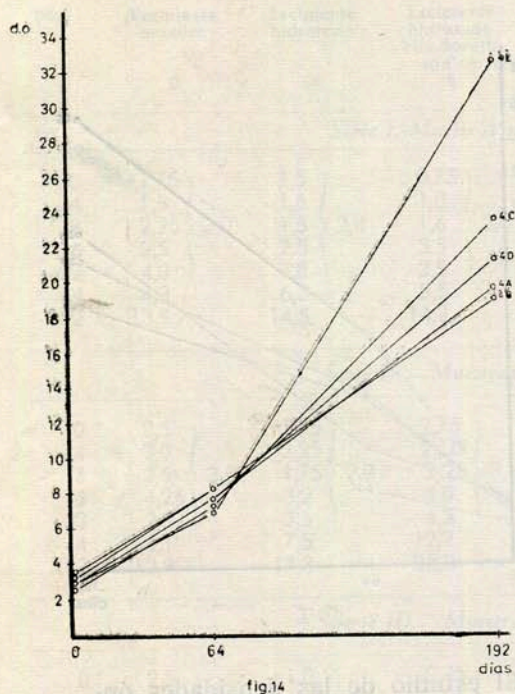
Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

Días	Excipiente anhidro D	Excipiente hidratado D ₁	Excipiente hidratado con borato sódico E	Excipiente hidratado con agua de rosas E ₁	Fórmula completa F	Observaciones
<i>Serie I.-Muestras sin antioxidantes</i>						
0	1,75	1,5	0,75	1,6	0,9	Rancio
4	1,5	1,6	1,0	1,25	1,5	
8	2,25	1,5	1,6	2,5	1,75	
16	2,5	2,5	3,5	2,25	3,0	
32	4,0	3,8	3,5	3,3	3,0	
64	4,3	6,3	8,5	4,5	7,5	
192	13,9	14,5	14,2	26,3	16,5	
<i>Serie II.—Muestras con N. D. G. A.</i>						
0	2,5	1,75	2,75	0,75	1,5	Rancio
4	3,0	2,25	2,25	1,75	2,0	
8	2,5	1,75	2,25	2,5	2,75	
16	4,25	3,2	4,0	3,25	4,5	
32	2,8	3,5	4,3	3,3	5,8	
64	4,1	7,5	12,7	10,1	18,2	
192	12,9	17,3	23,3	20,7	17,9	
<i>Serie III.—Muestras con BHT - BHA</i>						
0	2,5	1,0	0,75	0,75	1,25	Rancio
4	3,0	1,75	2,25	1,5	1,0	
8	3,25	2,25	2,0	1,75	1,75	
16	3,0	2,75	2,5	2,0	3,25	
32	4,5	4,0	4,8	2,8	4,5	
64	6,5	9,7	9,4	4,1	13,2	
192	19,1	17,5	15,1	—	25,6	
<i>Serie IV.—Muestras con galato de propilo</i>						
0	2,6	2,5	1,75	2,25	2,0	Rancio
4	3,75	3,25	2,75	3,0	3,0	
8	2,5	2,5	2,5	2,75	2,75	
16	3,75	3,25	2,25	2,25	3,5	
32	3,8	3,3	3,5	3,0	2,8	
64	8,1	—	7,4	7,5	6,9	
192	19,7	19,0	21,4	23,5	3,8	
<i>Serie V.—Muestras con tintura de benjuí</i>						
0	2,0	1,5	1,5	1,5	2,0	Rancio
4	3,1	2,2	1,8	1,75	2,5	
8	2,75	2,25	3,0	2,7	3,25	
16	3,5	3,75	4,75	3,0	3,0	
32	3,5	2,8	3,8	3,8	4,3	
64	5,0	5,3	4,8	5,5	6,0	
192	12,9	11,5	27,8	30,6	22,7	



El estudio de las densidades ópticas obtenidas por nuestra técnica original de los ceratos anhidros e hidratados, adicionados o no de antioxidantes, a lo largo de 192 días de sometidos a un proceso de aireación adecuado para forzar las condiciones de conservación, conduce a los siguientes resultados:

- En ausencia de antioxidantes los valores menores de d_o a los 192 días, los proporciona el excipiente anhidro, el hidratado y el que posee borato, poco superior el de la fórmula completa y muy superior el de la muestra de agua de rosas.
- La adición de *NDGA* separa claramente el excipiente anhidro con valores de d_o sensiblemente inferiores durante todo el pro-



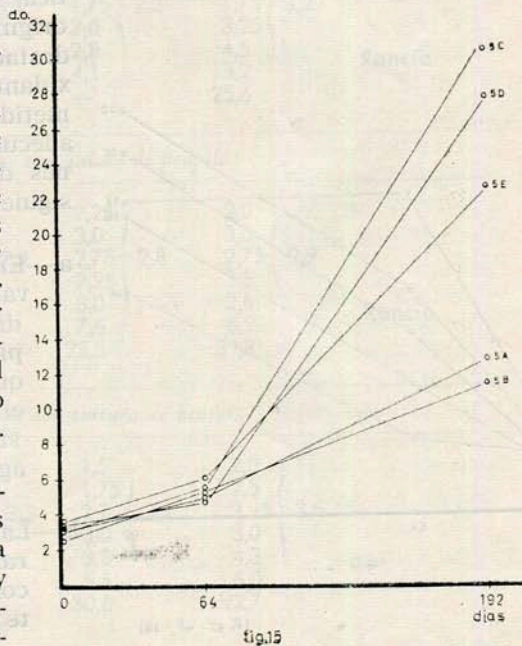
ceso, siguiendo en orden ascendente el excipiente hidratado, el que posee agua de rosas y la fórmula con borato; nada puede afirmarse de la fórmula con borato, nada puede afirmarse de la fórmula completa que a los 64 días dió un valor muy por encima de todos los demás excipientes, y a los 192 un valor intermedio al del resto de excipientes pero incluso inferior al suyo propio de los 64 días, por lo que hemos de reputarlo erróneo.

c.—La presencia de *BHT-BHA* proporciona valores algo inferiores al del excipiente anhidro para las muestras con borato sódico y de excipiente hidratado y valores muy superiores para la fór-

mula completa (la *do* del excipiente con agua de rosas a los 64 días, es inferior a todas las demás, pero no se poseen datos de su comportamiento posterior).

d.—El *galato de propilo* da valores de *do* similares a los del excipiente anhidro para la fórmula hidratada, para la que posee borato sódico y para la que contiene agua de rosas, por defecto la primera y por exceso las otras dos. La fórmula completa proporciona los valores más altos.

e.—Las fórmulas conteniendo *tintura de benjuí*, dan valores bajos y similares cuando corresponden a excipiente anhidro y a excipiente hidratado y sensiblemente superiores en todos los demás



casos por este orden: fórmula completa, excipiente hidratado con borato y excipiente hidratado con agua de rosas.

métrica original, correspondientes a cada excipiente adicionado o no de antioxidante, para estudiar la influencia del mismo en la conservación de la fórmula, se llega al trazado de las siguientes consideraciones que a continuación se exponen:

Agrupando las densidades ópticas obtenidas por la técnica colori-

Muestras de excipiente anhidro

Días	1A	2A	3A	4A	5A	Observaciones
0	3,0	3,0	3,7	4,5	3,2	(*)
64	4,3	4,1	6,5	8,1	5,0	
192	13,9	12,9	19,1	19,7	12,9	

Muestras de excipiente hidratado

Días	1B	2B	3B	4B	5B	Observaciones
0	2,8	2,9	3,0	3,1	2,6	(*)
64	5,3	7,5	9,7	—	5,3	
192	14,5	17,3	17,5	19,0	11,5	

Muestras de excipientes hidratados adicionados de borato

Días	1D	2D	3D	4D	5D	Observaciones
0	2,6	3,6	3,4	2,9	3,3	(*)
64	8,5	12,7	9,4	7,4	4,8	
192	14,2	23,3	15,0	21,4	27,8	

Muestras de excipiente hidratado con agua de rosas

Días	1C	2C	3C	4C	5C	Observaciones
0	2,6	2,7	2,2	2,8	3,1	(*)
64	4,5	10,1	4,1	7,5	5,5	
192	26,3	20,7	—	23,5	30,6	

Muestras de fórmula completa

Días	1E	2E	3E	4E	5E	Observaciones
0	2,4	4,3	3,2	2,8	3,5	(*)
64	7,5	18,2	13,2	6,9	6,0	
192	16,5	17,9	25,6	32,8	22,7	

(*) Media de los días 0 al 32.

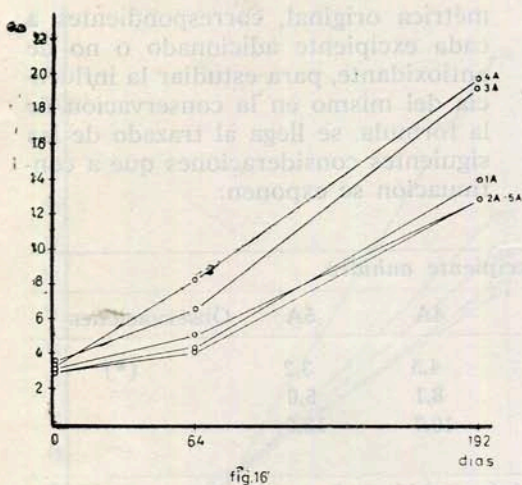


fig. 16

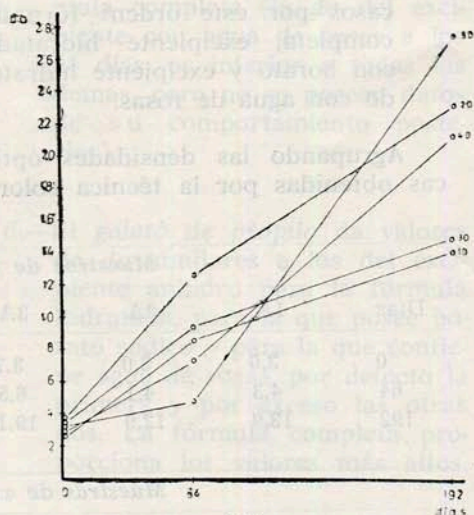


fig. 18

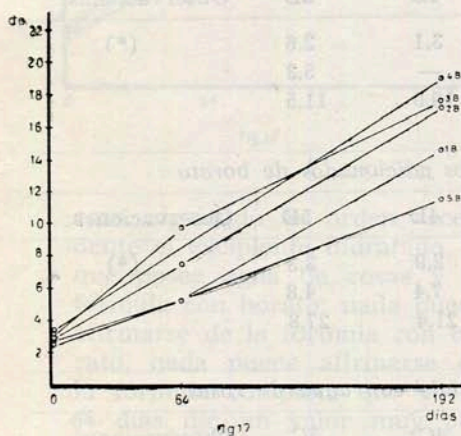


fig. 17

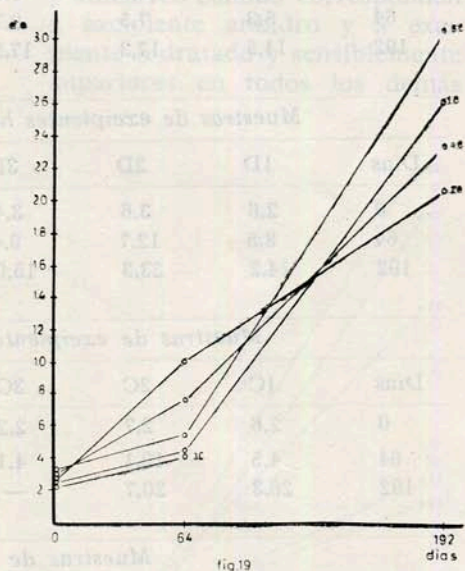


fig. 19

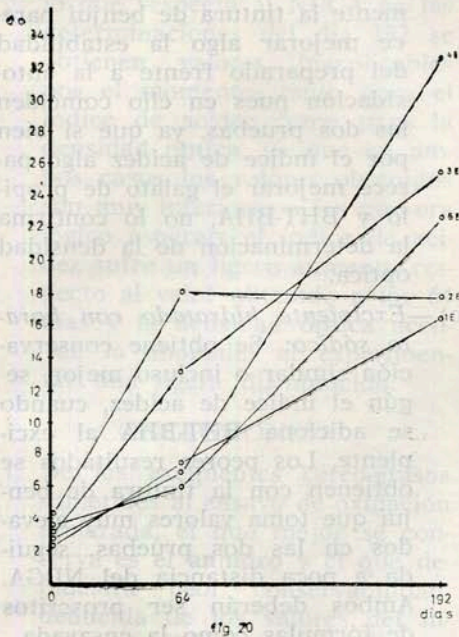
(R 52-53-54-55)

a.—La adición de NDGA o tintura de benjuí al excipiente anhidro, no modifica prácticamente el valor de la densidad óptica durante el tiempo de conservación respecto al obtenido sin antioxidantes; la adición de BHT-BHA o galato de propilo, aumenta los valores de do obtenidos, lo que significa menor estabilidad del excipiente frente a la autoxidación,

b.—En el excipiente hidratado, tan sólo la tintura de benjuí presenta valores inferiores a los del excipiente sin antioxidante, mientras los presentan algo superior-

res y semejantes entre sí, las muestras adicionadas de NDGA, BHT-BHA y galato de propilo.

c.—De las muestras que poseen borato sódico los valores más bajos de densidad óptica, ligeramente superiores a los de la muestra sin antioxidantes, los



(R 56)

ofrece la que posee BHT-BHA y sensiblemente más elevados, las muestras con galato de propilo, NDGA y tintura de benjuí, por este mismo orden.

d.—El excipiente hidratado con agua de rosas, se ve poco influenciado en su conservación al adicionar antioxidantes; con NDGA y galato de propilo se obtienen densidades ópticas inferiores a la muestra sin antioxidantes, mientras que con la tintura de

benjuí los valores obtenidos al final del tiempo de conservación establecido, son bastantes superiores.

e.—Los valores menos aprovechables son los obtenidos con la fórmula completa, ya que tan sólo la muestra con NDGA da un valor para la densidad óptica similar, al obtenido sin antioxidantes a los 192 días, sin embargo el valor no puede darse por bueno definitivamente porque da lugar a una inflexión pronunciada en la gráfica que no es explicable por el momento. Todos los demás valores obtenidos al adicionar antioxidantes son sensiblemente superiores por el siguiente orden: Tintura de benjuí, BHT-BHA, galato de propilo.

RESUMEN

1) *Comportamiento de los excipientes sin antioxidantes y frente a cada uno de los antioxidantes aisladamente considerados.*

a).—En ausencia de antioxidantes los valores mayores tanto de índice de acidez como de densidad óptica, los proporciona el excipiente con agua de rosas, de lo que se infiere que es el menos conservable en las condiciones experimentales. Los valores más bajos los da en todos los casos el excipiente anhidro, que, por tanto, es el mejor conservable.

b).—La presencia de NDGA no aporta ningún cambio fundamental en el orden de conservación de las fórmulas ensayadas; sigue siendo el excipiente anhidro, el

más conservable y existen pocas diferencias entre los hidratados.

c).—La incorporación de *BHT-BHA*, hace que los excipientes hidratados con agua de rosas y con borato sódico den valores para el índice de acidez muy semejantes a los del excipiente anhidro y de modo similar se desarrolla la densidad óptica. Los mayores valores y a distancia (peor conservabilidad), los da la fórmula completa, tanto de índice de acidez, como de densidad óptica.

d).—El *galato de propilo* se comporta de manera semejante a la mezcla *BHT-BHA*. Los mayores valores de índice de acidez y densidad óptica a los 192 días los da la fórmula completa, mientras que todas las demás fórmulas ensayadas muestran comportamiento similar aunque no mejor al del excipiente anhidro en el conjunto de ambas pruebas realizadas.

e).—La adición de *tintura de benjuí* a las fórmulas estudiadas da valores similares y siempre discretos para el excipiente anhidro y el excipiente hidratado y por el contrario valores altos (peor conservabilidad) para la fórmula completa, la que posee borato sódico y la hidratada con agua de rosas, por este mismo orden de mayor a menor.

2.—*Comportamiento de cada excipiente sin antioxidante y comparativamente frente a cada uno de los antioxidantes.*

a).—*Excipiente anhidro*: La adición de antioxidantes no influye prácticamente en su conservación;

incluso la mezcla *BHT-BHA* y el galato de propilo influyen desfavorablemente si se atiende a los valores obtenidos por la técnica colorimétrica, de mayor sensibilidad que la determinación del índice de acidez que no es capaz de detectar diferencias significativas.

b).—*Excipiente hidratado*: Únicamente la tintura de benjuí parece mejorar algo la estabilidad del preparado frente a la autoxidación pues en ello coinciden las dos pruebas, ya que si bien por el índice de acidez algo parece mejorar el galato de propilo y *BHT-BHA*, no lo confirma la determinación de la densidad óptica.

c).—*Excipiente hidratado con borato sódico*: Se obtiene conservación similar o incluso mejor, según el índice de acidez, cuando se adiciona *BHT-BHA* al excipiente. Los peores resultados se obtienen con la tintura de benjuí que toma valores muy elevados en las dos pruebas, seguida a poca distancia del *NDGA*. Ambos deberán ser proscritos de fórmulas como la ensayada.

d).—*Excipiente hidratado con agua de rosas*: Su comportamiento es similar al hidratado con borato sódico, por lo que respecta a la tintura de benjuí, que da resultados destacadamente elevados y por tanto que aconsejan su no adición a tales fórmulas. Tanto el *BHT-BHA*, como el *NDGA*, como el galato de propilo, mejoran la conservabilidad del excipiente, según se deduce de los valores obtenidos en ambas pruebas.

e).—*Fórmulas completas*: Ningún antioxidante mejora la conservabilidad de la fórmula. El que mayores valores le confiere es el galato de propilo, que por tanto, no debería adicionarse en ningún caso y lo mismo cabe decir, aunque sean menores los valores obtenidos, de la tintura de benjuí y mezcla BHT-BHA. Por lo que respecta al NDGA en las determinaciones del día 192 se obtienen valores inexplicables por el momento, tanto para el índice de acidez como para la densidad óptica, ya que en ambos casos los valores obtenidos son muy inferiores a los que era lógico esperar; el índice de acidez sufre un ligero aumento respecto al valor obtenido a los 64 días y la densidad óptica acentúa la anomalía al experimentar una ligera disminución.

CONCLUSIONES

1. De los excipientes céreo-grasos sometidos al ensayo de oxidación acelerada, el que mejor se conserva es el anhidro y el que demuestra peor conservabilidad, deducida de los valores del índice de acidez y densidad óptica, es el hidratado con agua de rosas.

La conclusión se basa en las siguientes parciales:

a).—El valor inicial del índice de acidez del excipiente anhidro, sometido a ensayo de oxidación acelerada en ausencia de antioxidantes, es lógicamente superior al de los demás precisamente por su falta de agua; sin embargo a los 64 días se ha igualado con los demás y a los 192 es francamente inferior a todos, lo

que demuestra un enranciamiento más lento. Los valores de índice de acidez a los 192 días de los demás excipientes, son semejantes entre sí, siendo el mayor el del hidratado con agua de rosas.

b).—En ausencia de antioxidantes los valores para la densidad óptica de los excipientes sometidos a una oxidación acelerada demuestran a los 192 días una mayor conservabilidad para el excipiente anhidro y la peor conservabilidad para el hidratado con agua de rosas, quedando los otros tres en posición intermedia.

2. La incorporación del *ácido nordihidroguayaráico* (NDGA) a ce-ratos, no conduce a ninguna mejora sustancial en su conservabilidad estudiada en condiciones aceleradas; se mantiene el excipiente anhidro como el más conservable y existen pocas diferencias entre los hidratados en lo referente a su conservabilidad.

Se deduce de las siguientes conclusiones parciales:

a).—La presencia de NDGA en las fórmulas ensayadas por el método de oxidación acelerada, proporciona valores para el índice de acidez del excipiente anhidro muy inferiores a los del resto y después de los 32 días, sin que existan diferencias significativas entre los valores correspondientes a los excipientes hidratados.

b).—La adición de NDGA separa claramente al excipiente anhidro de los demás en los valores de densidad óptica, siguiéndole en orden ascendente (peor conservabilidad) el hidratado, el que pone agua de rosas y la fórmula

con borato. La fórmula completa da un resultado anómalo, sin fácil interpretación.

3. La incorporación de la mezcla *sinérgica butilhidroxitolueno-butilhidroxianisol* (BHT-BHA), conduce a una igualación de conservabilidad estudiada en condiciones aceleradas, de los excipientes hidratado con agua de rosas e hidratado con borato sódico con el excipiente anhidro, deducida tanto de los valores de índice de acidez, como de los de densidad óptica. La peor conservabilidad es la de la fórmula completa.

Se infiere de las siguientes conclusiones parciales:

- a).—Los mayores valores de índice de acidez, con mezcla BHT-BHA en los ensayos de oxidación acelerada corresponden a la fórmula completa y los menores al excipiente anhidro, coincidentes aproximadamente con los de las muestras con agua, agua de rosas y borato sódico.
- b).—La presencia de BHT-BHA, en ensayos de oxidación acelerada da valores de densidad óptica para muestras de ceratos hidratados, sin o con borato sódico semejantes o incluso inferiores a los del excipiente anhidro y muy superiores para la fórmula completa estudiada.
4. La incorporación de *galato de propilo* a fórmulas de ceratos en ensayos de oxidación acelerada, conduce a resultados similares a los obtenidos con BHT-BHA: conservabilidad peor la de la fórmula completa y conservabilidad similar para los demás excipientes anhidros e hidratados.

Se deduce de:

- a).—En presencia de galato de propilo, las fórmulas sometidas a oxidación acelerada dan valores de índice de acidez semejantes entre sí a los 64 días, para alcanzar a los 192 un valor muy superior (peor conservabilidad) la fórmula completa, e inferiores y semejantes al excipiente anhidro las demás fórmulas hidratadas.
- b).—En idénticas condiciones de experimentación, los valores de densidad óptica del excipiente anhidro son semejantes a los del hidratado, sin o con borato y al del hidratado con agua de rosas; es claramente mayor la densidad óptica de la fórmula completa.
5. La incorporación de *tintura de benjuí* a los ceratos estudiados en condiciones de oxidación acelerada, confiere al excipiente hidratado conservabilidad semejante a la del excipiente anhidro y mucha menor conservabilidad a los demás.

Es deducción de las siguientes conclusiones parciales:

- a).—La presencia de *tintura de benjuí*, en los ceratos sometidos a condiciones de oxidación acelerada, hace que ya a los 64 días las muestras hidratadas alcancen valores de índices de acidez semejantes al excipiente anhidro para superarlo claramente a los 192 días, excepto la muestra de excipiente hidratado que se mantiene muy próxima.
- b).—Los valores de densidad óptica en idénticas circunstancias son similares a los 192 días para ex-

cipiente anhidro y excipiente hidratado y sensiblemente inferiores a las de los demás excipientes.

6. La adición de antioxidantes no influye prácticamente en la conservabilidad de un *cerato anhidro* e incluso en algunos casos (BHT-BHA y Galato de Propilo) puede resultar contraproducente.

Permite esta afirmación las siguientes conclusiones parciales:

- a).—La adición de antioxidantes al cerato anhidro estudiado no tiene influencia significativa en los valores del índice de acidez obtenido a los 192 días de sometido a oxidación acelerada.

- b).—En iguales circunstancias la densidad óptica de ceratos anhidros a los que se incorporó NDGA o tintura de benjuí, ofrece valores semejantes a los del cerato sin antioxidantes y algo superiores en muestras con BHT-BHA y con galato de propilo, lo que significa menor conservabilidad.

7. Tan sólo la incorporación de tintura de benjuí mejora algo la conservabilidad del *excipiente hidratado* estudiada por el método de aireación y determinación de índice de acidez y densidad óptica.

Se llega a ella a partir de las siguientes parciales:

- a).—El excipiente de cerato hidratado sometido a aireación mejora en los valores de índice de acidez por adición de tintura de benjuí o de BHT-BHA, levemente con galato de propilo y es contraproducente el NDGA.

- b).—Para el mismo excipiente y en iguales circunstancias la densidad óptica da valores inferiores al adicionar tintura de benjuí, pero son superiores con los demás antioxidantes.

8. Para ceratos *hidratados con borato sódico* sometidos a aireación, no se modifica o se mejora levemente la conservabilidad al adicionar BHT-BHA. Francamente contraproducente resulta la incorporación de tintura de benjuí y de NDGA que deberán ser proscritos de tales fórmulas.

Dan lugar a la anterior conclusión las siguientes parciales:

- a).—En fórmulas de ceratos hidratados adicionados de borato sódico se mejora sensiblemente la conservabilidad, atendido el índice de acidez, cuando se les incorpora BHT-BHA, prácticamente no influye el galato de propilo y resultan contraindicados NDGA y tintura de benjuí.

- b).—Los valores de densidad óptica para el mismo excipiente en iguales circunstancias, no se modifican al adicionarle BHT-BHA y se elevan sensiblemente (peor conservabilidad) con los demás antioxidantes.

9. Los ceratos *hidratados con agua de rosas*, muestran conservabilidad similar a los que poseen borato sódico cuando se les incorpora tintura de benjuí, por lo que tal adición debe considerarse inadecuada. En cambio mejoran la conservabilidad el BHT-BHA, el NDGA y el galato de propilo.

La afirmación se deduce de las conclusiones parciales siguientes:

a).—Los menores índices de acidez del excipiente hidratado con agua de rosas se obtienen, después de 192 días de sometidos a aireación, con las muestras adicionadas de BHT-BHA; algo mayores pero sin alcanzar todavía los valores del excipiente sin antioxidantes, para las muestras con galato de propilo y NDGA y francamente superiores, los obtenidos sin antioxidantes en presencia de tintura de benjuí.

b).—Las densidades ópticas obtenidas con el mismo excipiente en idénticas condiciones, son inferiores a la fórmula sin antioxidantes cuando se incorpora NDGA y galato de propilo; las muestras con tintura de benjuí dan valores muy superiores (menos conservabilidad).

10. Ningún antioxidante de los ensayados, mejora la conservabilidad del *Cerato de Esperma de Ballena de F. E. IX*. Atendiendo al índice de acidez y a la densidad óptica, proporciona los valores más elevados la incorporación de galato de propilo que es, por tanto, totalmente contraindicado, y lo mismo cabe decir, aunque sean menores los valores obtenidos, de tintura de benjuí y de mezcla BHT-BHA. El comportamiento de NDGA es tanto para índice de acidez, como para densidad óptica, totalmente inexplicable ya que el valor de los 192 días es poco superior o inferior respectivamente a los del día 64, inflexión inexplicable con las experiencias y conocimientos actuales.

La anterior conclusión se de-

duce de las siguientes conclusiones parciales:

a).—Con la fórmula completa del *Cerato de Esperma de Ballena* tan sólo la adición de NDGA ofrece a los 192 días un índice de acidez similar al de la fórmula sin antioxidantes valor que no tiene clara explicación atendiendo a los que da con menor tiempo de conservación. Todos los demás antioxidantes dan valores francamente superiores.

b).—De manera similar se comporta frente a la densidad óptica, incluso las muestras con NDGA con un valor a los 192 días inferiores al obtenido a los 64, lo que no puede explicarse fácilmente.

CONCLUSION FINAL

Los ceratos hidratados de fórmula similar al cerato de esperma de ballena de F. E. IX, o sea, con agua de rosas y borato sódico en su composición, no mejoran su conservabilidad al adicionarles alguno de los antioxidantes ácido nordihidroguiarético, mezcla butilhidroxianisobutilhidroxitolueno, galato de propilo o tintura de benjuí. Tampoco se mejora si se reemplaza el agua de rosas por agua destilada y lo mismo ocurre con el excipiente anhidro. Si se prescinde del borato sódico en la fórmula hidratada se mejora la conservabilidad con NDGA, con BHT-BHA y con galato de propilo. Si se prescinde del borato sódico y se reemplaza el agua de rosas por agua destilada, puede mejorarse algo la conservabilidad con tintura de benjuí.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—J. OLIVER y J. M.^a SUÑÉ (1966) «Ars Pharm.» VII, 113.
- 2.—«Farmacopea Oficial Española», IX ed., Madrid 1954.
- 3.—J. OLIVER (1965) «Ars Pharm.» VI, 305.
- 4.—«Codex Medicamentarius Gallicus», VII ed., Paris 1949.
- 5.—RIEMENSCHNEIDER, R. W., TURER, J. y SPECK, R. M. (1943) «Oil and Soap», 20, 169.
- 6.—BLANCK, E. W. y cols. (1945) «Ind. Eng. Chem. Anal.», Ed. 17^a, 336.
- 7.—ALEMANY, P. «Aportación al estudio de los inyectables oleosos». Barcelona 1962, pág. 68.
- 8.—J. OLIVER y J. M.^a SUÑÉ (1965) «Ars Pharm.», VI, 243.

**¡ LLENE SUS FRASCOS
POR VACÍO !**

Nuestras máquinas permiten llenar rápidamente y a nivel constante. Evitan los derrames y la necesidad de limpiar las botellas llenas.

**MAS DE 800
REFERENCIAS**

CIERRE...

HERMETICAMENTE CON
TAPAS DE ALUMINIO,
CON PRECINTO Y ROSCA

MAQUINAS DE VARIOS TIPOS
MANUALES Y AUTOMATICAS

SANTIAGO DOMENECH
TALLERES DE CONSTRUCCIONES MECANICAS

RONDA S. PABLO, 71 - Tel. 241 0065 - BARCELONA (15)