

CATEDRA DE FARMACIA GALENICA Y TECNICA PROFESIONAL Y LEGISLACION

Prof. Dr. José M.ª Suñé Arbussá

DE LA AUTOXIDACION

por Juan Oliver Verd

Las grasas y los aceites, a diferencia de otros muchos productos terapéuticos, alimenticios y cosméticos no son afectados de manera notable por alteraciones de origen micótico o bacteriano. La mayoría de daños que sufren en el almacenamiento se debe a procesos oxidativos.

Los ácidos grasos y sus ésteres se oxidan fácilmente por la acción de los agentes oxidantes corrientes, incluyendo el ácido nítrico y el crómico, el ozono, el permanganato potásico, el peróxido de hidrógeno y los diferentes perácidos. Tales reacciones son importantes desde el punto de vista industrial y constituyen la base de ciertos métodos de análisis bastante usados (1).

No consideramos aquí estos procesos red-ox provocados, sino que estudiamos otro tipo de oxidación, al parecer espontáneo (aunque la espontaneidad sea sola aparente), conocido con las sinonimías de *Autoxidación* y *Enranciamiento oxidativo* para distinguirlo de otros tipos de enranciamiento tales como el hidrolítico, el cetónico, etc.

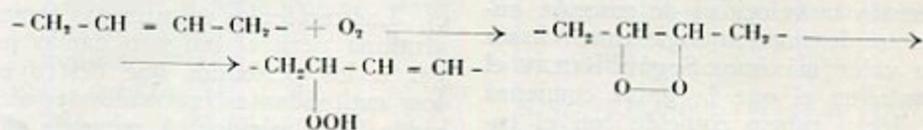
MOUREAU y DUFRAISSE (1922) definen la autoxidación como una oxidación autocatalítica espontánea, por el oxígeno libre, en las condiciones ordinarias de temperatura y presión, en la que interviene exclusivamente el oxígeno molecular; este oxígeno puede encontrarse en el aire, en el agua y en los numerosos excipientes usados en la preparación de las fórmulas farmacéuticas y dermofarmacéuticas.

La autoxidación es una reacción de autocatálisis cuya dinámica, como veremos, depende de la presión de oxígeno en contacto, del pH del medio y de factores sensibilizantes: luz, calor, humedad, fermentos, catalizadores metálicos, etc.

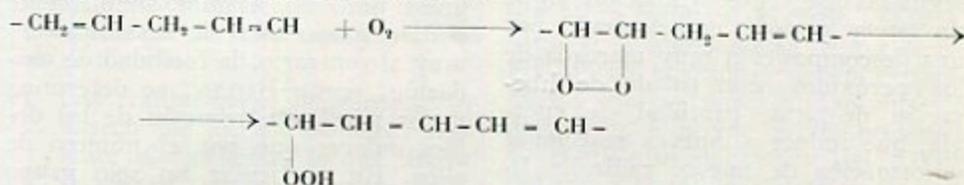
Las secuelas de la autoxidación son graves. Afectan a la estructura química de las moléculas de los ácidos grasos y sus ésteres y esta alteración química es causa de modificaciones en las características físicas y organolépticas de las drogas, principios extractivos y sintéticos y preparados galénicos. Así, paralelamente al grado de autoxidación, se aprecia un constante y marcado aumento del índice de acidez, un incre-

rece más probable, como han sugerido GUNSTONE e HILDITCH (8) que el compuesto inicial con oxígeno se forma en el enlace doble, más o menos como se indica arriba y que los hi-

droperóxidos se forman por una reacción del complejo inestable producido originalmente. El proceso se puede esquematizar como sigue en el caso de un ácido tipo oleico :



y en el caso de un ácido tipo linólico :



Hay que tener en cuenta que el mecanismo indicado implica la migración del doble enlace del punto de la adición del oxígeno, fenómeno que, en los ácidos linólico y linolénico, conduce a la producción de compuestos conjugados. El desarrollo de una considerable conjugación simultáneamente con la peroxidación, se ha comprobado actualmente en la oxidación del linolato de metilo a 20°C.

Las modernas teorías suponen que el oxígeno ataca a la grasa en relativos pocos puntos; después de esto la reacción prosigue sustitutivamente por un mecanismo en cadena con radicales libres activados (9) (10). Como la adición se produce mucho más fácilmente en los ácidos grasos que contienen un grupo metileno activo, como por ejemplo los ácidos linólico y linolénico, se considera que estos ácidos constituyen, en las grasas comerciales, el foco del que parte la oxidación general.

Durante las primeras fases de la oxidación los peróxidos formados pa-

recen ser relativamente estables, de tal forma que su concentración (en la fase de inducción) aumenta más o menos paralelamente a la absorción de oxígeno por la grasa. En las últimas fases, sin embargo, comienzan a descomponerse, reaccionando entre sí o con otros productos de la oxidación, para formar los compuestos causantes del enranciamiento.

Cuando se sigue experimentalmente, por determinación del Índice de Peróxidos el curso de oxidación de una grasa, se encuentra que el desarrollo de la oxidación tiene tres fases perfectamente definidas: la primera llamada período de latencia o de inducción en la que la fijación de oxígeno es muy débil y la sustancia autooxidable está sometida a una sensibilización energética (calorífica o luminosa). En este estadio no se observan modificaciones exteriores sensibles y es de notar que sólo en él se pueden frenar eficazmente las reacciones de autooxidación. Una vez alcanzando un grado de oxidación crítico el proceso entra en una se-

gunda fase o período de autoaceleración en el que la absorción de oxígeno crece rápidamente llegándose a un máximo, a veces meseta, en la formación de los peróxidos. En este período la velocidad de reacción aumenta de manera logarítmica hasta un valor máximo. Según BAILEY el punto en el que la grasa comienza a oler a rancio coincide con el comienzo de la primera parte de esta segunda fase. A continuación sigue un tercer período caracterizado por una descomposición muy marcada de los peróxidos acompañada de liberación de gran cantidad de energía, que induce a nuevas reacciones y formación de nuevos radicales libres extremadamente reaccionantes y muy variados (11).

A estas tres fases, perfectamente definidas, suceden un conjunto de fenómenos reaccionales muy complejos presentándose en consecuencia un gran cambio químico en la grasa oxidada. La descomposición de los peróxidos provoca polimerizaciones, ruptura de cadenas con producción de aldehídos, cetonas y ácidos que trae como consecuencia el aumento del índice de acidez y disminución del de yodo.

DINAMICA DE LA AUTOXIDACION

En los procesos de autooxidación intervienen factores internos y externos que conviene considerar. Entre los primeros tenemos:

- Presencia de enzimas oxidantes naturales que en circunstancias propicias aceleran la oxidación.
- Presencia de antioxidantes naturales en las grasas que ayudan a su conservación durante un tiempo prolongado si se mantienen en condiciones adecuadas. Estos antioxidan-

tes naturales se destruyen o eliminan en los procesos de purificación por lo que frecuentemente las sustancias purificadas son más alterables que los productos naturales.

c) Las moléculas insaturadas tienen afinidad para el oxígeno dando lugar a los peróxidos que destruyen los antioxidantes naturales y atacan a los glicéridos. A pesar de ello la facilidad con que se oxida una grasa pura no se mide simplemente por su grado total de insaturación; muy al contrario, la facilidad de oxidación, según BAILEY, se determina mejor por la distribución de los dobles enlaces que por el número de ellos. En particular un solo grupo metileno entre dos enlaces dobles constituye un centro muy activo para la oxidación; la alta reactividad del grupo metileno aislado del ácido linólico normal (9:10, 12:13) explica el hecho de que este ácido y sus ésteres se oxiden, aproximadamente diez veces más rápidamente que el ácido oleico que carece de tal grupo. El ácido linoléico normal, que contiene dos grupos metilenos activos se oxida dos veces más rápidamente que el linólico.

Entre los factores externos podemos considerar:

- Presencia de oxígeno, elemento fundamental de todo proceso oxidativo.
- La humedad acelera los procesos de enranciamiento de las grasas y aceites facilitando la hidrólisis de los ésteres glicéridos a ácidos grasos libres.
- El calor acelera considerablemente la velocidad de las autooxidación y la refrigeración la disminuye. Según CHARONNAT (12) cada disminución de 10° C divide por dos la velocidad de reacción.

d) La luz blanca acelera la autooxidación. Exponiendo discos de papel impregnados de sebo a distintas intensidades luminosas LEA (13) ha demostrado que la formación de peróxidos es mayor cuanto mayor es la intensidad luminosa.

GREENBANK y HOLM (14) han probado que las radiaciones de longitud de onda corta son más activas. Para la luz monocromática cuanto mayor es la longitud de onda menos peróxidos se forman.

e) Las radiaciones ionizantes, lo mismo que los ultrasonidos, aceleran la oxidación, lo que limita su uso en farmacia como esterilizantes.

f) La presencia de trazas de metales acelera la oxidación, sobre todo aquellos metales que como el cobre y el hierro pueden variar su valencia.

g) Los pigmentos aceleran la autooxidación.

h) Las bacterias y hongos, que algunas veces se desarrollan en las grasas cuando contienen indicios de humedad, producen fermentos oxidativos e hidrolizantes que favorecen las oxidaciones, saponificaciones y rupturas en ácidos de cadena más corta.

PROOXIDANTES

La facilidad y rapidez con que un aceite se oxida depende de dos factores: Como principal señalamos su contenido en dobles enlaces activados; pero también está influida por la presencia de ciertas sustancias que natural o accidentalmente pueden encontrarse en la grasa o aceite y que favorecen su oxidación. A estas sustancias se las denomina prooxidantes.

Los prooxidantes más comunmente localizados en los productos grasos, según BAILEY, son los jabones metálicos, formados por la acción de los ácidos grasos sobre las paredes de los recipientes y equipos metálicos usados para el almacenamiento y tratamiento de los aceites.

KING, ROSCHENZ e IRWIN (15) de una serie de experiencias en las que ensayaron diferentes jabones metálicos sobre manteca de cerdo a 138° C sacaron la consecuencia de que el cobre y sus aleaciones deben evitarse en los equipos para la manipulación de grasas, toda vez que la presencia de cantidades del orden del 0,05% reducía a la mitad el tiempo de conservación.

De los trabajos de ZIELS y SCHMIDT (16) se deduce que de todos los metales estudiados solamente el aluminio y el níquel no causan efectos perjudiciales en el aceite.

Si se suspenden dentro del aceite tiras metálicas adecuadas, en algunos casos se acelera la oxidación de aquél sin que las tiras sufran pérdidas apreciables de peso. Esto ha hecho pensar a algunos investigadores que los metales ejercen un significativo efecto catalítico sin necesidad de disolverse en los aceites; sin embargo dadas las pequeñas cantidades de metal requeridas para efectuar el ensayo positivo, este punto de vista no se puede considerar, concluye BAILEY, como totalmente establecido.

El mecanismo por el que los metales y otros prooxidantes aceleran la oxidación de las grasas y aceites está todavía obscuro, aunque LEA (17) ha sugerido la teoría de que actúan principalmente como catalizadores de la destrucción de los antioxidantes naturales.

HILLS y CONOCHIE (18) han comprobado que el efecto prooxidante que a veces se observa en la sal común se debe a la presencia en ella de cloruro magnésico.

NORMAS PARA EVITAR LA AUTOXIDACION

De todo lo que llevamos dicho sobre la dinámica del enranciamiento oxidativo se deduce que si eliminamos los factores que la favorecen lógicamente se evitarán las reacciones de autoxidación.

El oxígeno es uno de los más importantes factores que favorecen la autoxidación, por lo que es preciso evitar, en lo posible, su contacto con la grasa o aceite. Operar en ausencia total de oxígeno es prácticamente utópico por lo que, mejor que eliminarlo, es reemplazarlo por un gas inerte. La Farmacopea Norteamericana en su XV revisión incorpora oficialmente esta práctica en los inyectables.

La disminución de la temperatura para la conservación inalterada de productos diversos es prácticamente factible y técnica universalmente extendida. La refrigeración por debajo de los 20° C inhibe totalmente los procesos de autoxidación.

Contra la acción de la luz se emplearán preferentemente recipientes opacos y si son de vidrio se elegirán de color topacio.

Los fermentos se eliminan por el calor y los pigmentos por extracción.

La acción de los metales se evita adicionando sustancias quelantes o secuestrantes que se combinan con los iones metálicos dando combinaciones no ionizadas. El quelante más usado es el ácido etilendiaminotetraacético.

El pH ha de modificarse y emplear

el más adecuado para la conservación.

Puede también modificarse la estructura química de la molécula grasa hidrogenándola con el fin de saturar los dobles enlaces.

A pesar de lo dicho el mejor procedimiento para evitar los fenómenos de autoxidación consiste en la adición, durante el período primero del proceso, de sustancias antioxidantes.

ANTIOXIDANTES

Los antioxidantes son sustancias oxidables que introducidas en un ciclo en oxidación, desvían su curso y neutralizan sus efectos. Son pues sustancias que se oxidan con mayor facilidad que aquellas autoxidables que protegen. Participan activamente en el proceso, por cuya razón se gastan; inhiben también los efectos de la irradiación, la sensibilización por pigmentos e incluso influyen sobre ciertas actividades fermentativas.

Una característica notable de los antioxidantes es su gran efectividad a bajas concentraciones como lo prueba el hecho de que el contenido natural de un aceite en antioxidante no alcanza a más de unas pocas centésimas por ciento.

El mecanismo por el que trazas de una sustancia puedan ejercer una poderosa inhibición en la oxidación de otra fue sugerido primeramente por CHRISTIANSEN (19). De acuerdo con su teoría de reacción en cadena, la grasa sólo es capaz de unirse con el oxígeno para formar un peróxido cuando ha sido activada por la absorción de energía; una vez que la unión se ha producido y se ha formado un peróxido, la energía de activación puede ser cedida y queda disponible para la activación de una nueva molécula que formará otro peróxido. Co-

mienza así una cadena de reacciones en las que la absorción de una sola unidad de energía da lugar a la formación de un gran número de moléculas de peróxido, a menos que se rompa la cadena por ser absorbida la energía de activación por una reacción extraña.

Se supone precisamente, que los antioxidantes son sustancias capaces de efectuar dicha rotura, absorbiendo la energía de activación y evitando que se trasmita a otras moléculas. Se supone también que los antioxidantes se oxidan a sí mismos en el proceso de rotura de la reacción en cadena.

Los antioxidantes no tienen efecto después de terminado el período de inducción, cuando la oxidación rápida ha comenzado, por lo que han de añadirse antes o durante la primera fase de la autoxidación.

Por otra parte parece lógico suponer que la acción protectora de un antioxidante debería ser proporcional a su concentración; sin embargo este no es el caso, excepto quizá en un número limitado de antioxidantes. En general la adición de un antioxidante disminuye la estabilidad del sustrato cuando se va aumentando la cantidad añadida. BAILEY supone que a altas concentraciones una cantidad apreciable de antioxidante se consume en reacciones secundarias por cuya razón no ejerce su función de romper la reacción en cadena. También parece posible que, en algunos casos, la descomposición del antioxidante produzca sustancias de acción prooxidante.

Según OLIVER y colaboradores (20), los tocoferoles alcanzan su máxima actividad antioxidante a niveles de concentración relativamente bajos, más o menos equivalentes a los que alcanzan en los aceites vegetales (21).

Por encima de su concentración óptima los preparados de tocoferoles, obtenidos de aceites vegetales, pueden actuar como prooxidantes. De lo dicho deducimos que para cada antioxidante existe una concentración óptima por encima de la cual los resultados que se obtienen son inferiores e incluso contraproducentes.

Durante muchos años los antioxidantes se usaron empíricamente para conservar ciertos alimentos. Así la carne y el pescado, aún hoy, se curan al humo, impregnándoles con sus productos fenólicos. En 1834 el farmacéutico de Avallon DESCHAMPS observó, por primera vez, que la adición de benjuí a la manteca de cerdo la protege contra la autoxidación (22), práctica que desde entonces se realiza y está oficialmente reconocida por las Farmacopeas que incluyen esta grasa animal.

En 1922 MOUREAU y DUFRAISE (23) demostraron ser posible proteger varios productos alterables por adición de sustancias antioxidantes (pirogallol, hidroquinona, etc.) a pequeñas concentraciones. En los últimos años se ha autorizado legalmente en varios países el uso de antioxidantes como medio de combate contra la alteración oxidativa de las grasas.

Por otra parte, muchos de los antioxidantes de uso industrial no son en modo alguno inocuos desde el punto de vista fisiológico, por ello los que se emplean han de responder a las exigencias vigentes en la legislación del respectivo país.

En nuestra Tesis Doctoral hemos empleado antioxidantes reconocidos como son la tintura de benjuí, el NDGA, el BHT en mezcla con BHA y el galato de propilo, de los que a continuación ofrecemos una sucinta reseña.

BENJUI

"Producto balsámico obtenido por incisiones en el tronco de varias especies del género *Styrax*, y principalmente del *Styrax tonkinense* (Pierre) Craib. y *St. benzoides* Craib., Estiracáceas que crecen en Siam, Tonkin, etc." (24).

Su principal componente es el benzoato de coniferilo, del que contiene un 68% de cristalizado y un 10% de amorfo, seguramente producto de polimerización del anterior.

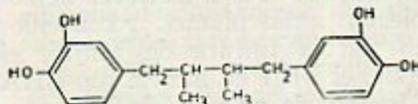
Es un excelente protector de la manteca de cerdo y es oficial en las farmacopeas que incluyen esta grasa, entre ellas la Farmacopea Española. NOVACIC y colaboradores (25) han demostrado que un 2% de benjuí añadido a la manteca de cerdo presenta un poder protector equivalente a los más modernos antioxidantes, como NDGA, BHA y galatos al 0,01%.

Como antioxidante el Codex emplea en su Cold-Cream la tintura de benjuí a concentraciones del 4% (26) y la Farmacopea Argentina lo aplica a tal fin a concentraciones del 2,5% (27).

ACIDO NORDIHIROGUAVARETICO (NDGA)

La *Larrea divaricata* y la *Larrea nítida*, plantas que se encuentran principalmente en el sudoeste de los Estados Unidos y Méjico (28), contienen alrededor de un 7% de este compuesto, la mayor parte en el revestimiento resinoso de las hojas y pequeñas ramas.

Químicamente es el 4-4'-(2-3-dimetil tetrametilen)-dipirocatecol:



Se presenta como polvo blanco cremoso, de punto de fusión 184-185° C.

Soluble en etanol, metanol, éter, glicerina, polietilenglicoles, así como en álcalis diluïdos con coloración rosada. Ligeramente soluble en grasas aproximadamente a una concentración del 1,1% a temperatura ambiente, cantidad más que suficiente para lograr un efecto antioxidante satisfactorio. Protege eficazmente en medio neutro o ligeramente ácido a los aceites y grasas y es inactivo en medio alcalino. Debido a su insolubilidad en agua su uso está limitado a lípidos y esencias (29).

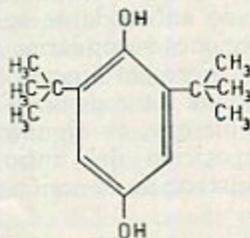
Por lo general se emplea en concentraciones inferiores al 0,1% (frecuentemente del 0,01 al 0,05%). Es un antioxidante muy eficaz y se emplea para proteger aceites, grasas y esencias (30) (31) (32) (33) (34).

Además de su gran efecto antioxidante posee las ventajas de una gran resistencia al calor y a la luz, no colorea las grasas ni los aceites en las cantidades en que se usa, no tiene olor ni sabor y es atóxico (35).

BUTILHIROXITOLUENO (BHT)

En el comercio se le conoce con los nombres de Sustano BHT, Tenox BHT, DBPC, Ionol, Decenax, etc.

Químicamente es el 2,6 dibutilhidroxitolueno (BHT) o 2-6-dibutilp-cresol (DBPC).



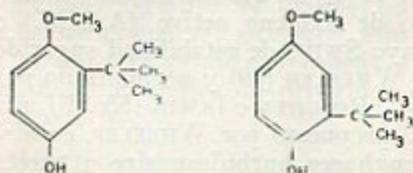
Se presenta como polvo blanco cristalino de color amarillo pálido, de punto de fusión 70° C., insoluble en el agua, muy soluble en los aceites y en la mayor parte de disolventes or-

gánicos. No es soluble en álcalis y no da las reacciones del grupo fenólico, probablemente debido a la proximidad entre los butilos terciarios y el hidroxilo fenólico.

Su poder antioxidante es algo inferior al de otros oxidantes (36), pero tiene la ventaja de su gran solubilidad en grasas. Es frecuente que se use en mezcla sinérgica con el BHA.

BUTILHIDROXIANISOL (BHA)

El producto comercial es una mezcla en proporciones variables de los isómeros correspondientes a la butilmetilhidroquinona: 2-butil-4-hidroxianisol χ 3-butil-4-hidroxianisol.



Generalmente el que predomina en la mezcla es el isómero 3, más activo. Se comercializó en 1948 (37). Su eficacia ha generalizado su empleo de tal forma que representa el 55% de los antioxidantes utilizados en Estados Unidos para la protección de artículos alimenticios (38).

Su poder antioxidante depende del grupo alquílico. El poder máximo se consigue con un grupo terciario butílico en la posición 3 respecto al grupo metoxilo; la eficacia de los 2 y 3 hidroxianisoles butilados es inferior. Es esencial que el grupo hidroxilo esté en posición 4 respecto al grupo metoxilo (39).

Se presenta como polvo cristalino, blanco, poco soluble en agua, soluble en los alcoholes metílico y etílico, éter, cloroformo, tetracloruro de carbono y sulfuro de car-

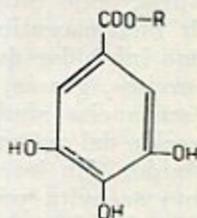
bono. Muy soluble en los lípidos gracias al grupo butílico terciario.

Responde a todas las características exigibles a un antioxidante: Solubilidad en grasas y aceites, es incoloro e insípido, no confiere olor ni sabor a los alimentos, actúa en pequeña proporción (0,005-0,02%) y es atóxico.

Se usa preferentemente en aceites vegetales, grasas animales y aceites de pescado. En Dermofarmacia se emplea para estabilizar mezclas de ácido fólico con complejos vitamínicos B (40).

GALATO DE PROPILO

En 1939, NIPA Laboratories LTD. preparaba ya galatos en gran escala. Durante la última guerra mundial se utilizaron profusamente los galatos de etilo y propilo. Desde 1945 se vienen fabricando muchos ésteres del ácido gálico. Se conocen en el comercio con el nombre de "progallines". Los más importantes preparados por la NIPA son: Me (metilo), A (etilo), P (propilo), Bu (butilo), O (octilo), N (nonilo), De (deciilo), La (dodeciilo), My (tetradeciilo), Ce (n-hexadeciilo) y St (n-otadeciilo).



El galato de propilo representa por sí solo el 20% de los antioxidantes utilizados en USA para la protección de las grasas alimenticias (38). Se emplea aún más en los países europeos donde la cantidad máxima permitida es del 0,01%.

El descubrimiento de la acción an-

tioxidante de los galatos fue revelada por primera vez por BOHEM y SABBALITSCHKA (41). GOLUMBIC y MATILL (42) pusieron de manifiesto la gran acción antioxidante del galato de etilo y BOHEN y WILLIAMS (43) la eficacia del éster propílico en una gran variedad de grasas y aceites comestibles. LEA (44) en ensayos realizados con manteca destaca por sus resultados muy satisfactorios los ésteres bajos del ácido gálico.

Por otra parte la naturaleza del radical alquílico condiciona la solubilidad de los diferentes ésteres gálicos y ofrece la ventaja de encontrar en una misma serie ésteres solubles en agua (galatos de etilo y propilo) y ésteres solubles en los lípidos (galatos superiores).

Inconvenientes de los galatos son su sabor amargo astringente que disminuye al aumentar el peso molecular, pero como se usan en cantidades muy pequeñas (0,005-0,1%) no se aprecia el sabor. Son también incompatibles con los metales especialmente el hierro, en cuya presencia aparece generalmente una coloración parda.

El galato de propilo está incluido en el British Pharmaceutical Codex 1954 (45) como inhibidor de la autoxidación de aceites, grasas, éter, paraldehído y sustancias similares, en las que por acción del oxígeno se desarrollan peróxidos. En los aceites el enranciamiento se evita por adición del 0,2% de antioxidante, debiéndose calentar parte del aceite a 70-80°C para facilitar la disolución; la formación de peróxidos en el éter se inhibe por adición de 0,01% y en el paraldehído con un 0,05%. En los aceites volátiles que contienen aldehídos se usan en proporción del 0,2-0,5%.

Los galatos se recomiendan en los productos cosméticos (cremas (A/O y O/A, lociones, etc.) para evitar su enranciamiento, a la concentración del 0,1%.

ENSAYOS DE OXIDACION ACELERADA

Para ensayar en el laboratorio la autoxidación de las grasas y de los aceites, dentro de un tiempo razonable, ha de recurrirse a algún método para acelerar el ritmo normal de oxidación de aquéllas. Entre los métodos propuestos figuran los siguientes:

El método más empleado en EE. UU. es el ensayo de aireación, método de oxígeno activo (A.O.M.) o ensayo SWIFT de estabilidad sugerido por WHEELER (49) y normalizado por KING, ROSCHEN e IRWIN (55). El método propuesto por WHEELER consiste en hacer burbujear aire a través de una muestra del aceite o grasa contenida en un tubo y calentada a unos 100°C, considerándose como período de inducción el tiempo necesario para que la grasa adquiera un índice de peróxidos determinado.

KING, ROSCHEN e IRWIN estudiaron cuidadosamente las condiciones de la prueba, estableciendo límites de aire inyectado, temperatura, etc. muy definidos: temperatura 97,8°C, velocidad de flujo de aire, 2,3 ml/segundo, volumen de grasa 20 ml en tubos de ensayo de una pulgada de diámetro y en la oscuridad. La determinación consiste en hacer burbujear aire a través de tres porciones de cada muestra, comenzando en tiempos diferentes (generalmente a intervalos de una hora), hasta que la primera muestra adquiere olor a rancio. Se toman entonces muestras de las tres restantes y los índices de pe-

róxidos correspondientes se representan en relación con el tiempo, expresándose la estabilidad por el número de horas que la grasa mantiene un índice de peróxidos inferior a un valor determinado. Este método se planeó para la manteca de cerdo y se sugirió un índice de peróxidos de 20 miliequivalentes por gramo; sin embargo no hay valores generales aceptados para las diferentes grasas y los métodos varían de un laboratorio a otro.

KING y colaboradores consideran de extrema importancia el ritmo de la aireación; más tarde FREYER lo refutó (50). En muchos laboratorios, para un rápido método rutinario, es costumbre registrar el tiempo necesario para que el aire que efluye de la muestra dé olor a rancio, sin considerar el índice de peróxidos de la grasa.

MEHLENBACHER (51) en una modificación del método airea la muestra a 110°C con lo que la estabilidad de la misma disminuye un 40% en relación con los valores encontrados a 97,8°C.

De acuerdo con los datos dados por THOMPSON (52) en los aceites vegetales plastificados la relación entre el tiempo de conservación en la estufa y el de conservación del almacenado en condiciones atmosféricas es el siguiente: 10 días en la estufa a 62°C equivale a uno o dos meses de almacenamiento a 32°C o a dos o cuatro meses de almacenamiento a 21°C.

Algunos laboratorios emplean métodos acelerados en los que la absorción de oxígeno por la muestra se mide físicamente y la estabilidad se determina de acuerdo con el súbito incremento que se produce al final del período de inducción. Para detalles

de los aparatos adecuados y su uso pueden consultarse las publicaciones de JOHNSTON y FREY (53), ECKEY y GILMONT (54), LEVERSON y ELDER (55).

Según BAILEY en la evaluación de los antioxidantes o sinergistas diferentes a los que se encuentran naturalmente en los aceites y grasas, pueden resultar serios errores por el uso de ensayos en los que la oxidación se efectúa en condiciones muy distintas de las de un almacenamiento ordinario. Los siguientes resultados dados por NACY, VIBRAUS y KRAYBILL (56) son ilustrativos. Cuando ensayaron una muestra de manteca de cerdo por el método del oxígeno activo a 97°C, la adición de 0,1% de palmitato de d-isoascorbilo aumentó el tiempo de conservación de 8 a 40 horas; sin embargo, cuando la comparación se verificó por el mismo método a 70°C la adición del palmitato hizo disminuir el tiempo de conservación de 35 a 6 horas. El último ensayo es el que está de acuerdo con el ensayo de almacenamiento a temperatura ambiente.

La inconstancia de los resultados, tales como el detallado, y el hecho de que haya obvias diferencias en el curso de la oxidación a elevadas temperaturas, ha sido la causa de que se hagan investigaciones para conseguir un método de ensayo satisfactorio no acelerado por el calor. El método de BANKS (57) en el que la oxidación se efectúa a temperatura ordinaria, pero se acelera utilizando hematina como catalizador, resulta útil para la evaluación de antioxidantes en materias puras; sin embargo no es adecuado para las grasas comerciales, puesto que da resultados erróneos con sustancias que contengan trazas de peróxidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—BAILEY, A. E. Aceites y grasas industriales, Ed. Reverté. Barcelona, 1956, pág. 40.
- 2.—POWICK, W. C.: Agr. Research, XXVI, 323-62 (1923).
- 3.—HOLM, G. E. y GREENBANK Ind. Eng. Chem. XVI, 518 (1924).
- 4.—BAILEY, A. E.: Loc. cit. 1, pág. 43.
- 5.—ENGLER, E. Kritische Studien über die Vorgänge der autoxydation, 1904.
- 6.—FARMER, E. H. y SUTTON, D. A. J. Chem. Soc. 119-122 (1943).
- 7.—FARMER, E. H. y cols.: Rubber Chem. Tech. XV, 756-64 (1942).
- 8.—GUNSTONE, F. D. e HILDITCH, T. P. J. Chem. Soc. 835-41 (1945).
- 9.—FARMER, E. H. Trans. Inst. Rubber Ind. XXI, 122-32 (1945).
- 10.—FARMER, E. H. Trans. Faraday Soc. XLII, 228-36 (1946).
- 11.—BAILEY, A. E. Loc. cit. 1, pág. 41-42.
- 12.—ALEMANY, P.: Medicamenta, farm. XXIII, 14 (1960).
- 13.—CHARONNAT: Le test de pureté. Tech. Pharm. (1954).
- 14.—LEA, C. H.: Proc. Roy. Soc. B. 108, 175 (1931).
- 15.—GREENBANK y HOLM, G. E.: Ind. Eng. Chem. XXXIII, 10-58 (1941).
- 16.—KING, A. E.; ROSCHEN, H. L. e IRWIN, W. H.: Oil and Soap, XX, 204-207 (1933).
- 17.—ZIELS, N. W. y SCHMIT, W. H.: Oil and Soap, XXII, 327-330 (1945).
- 18.—LEA, C. H. Rancidity in Edible Fats. Chem. Pub. Co. Nueva York. 1939.
- 19.—HILLS y CONOCHIE, J.: Council Sci. Ind. Research Australia, XXIII, 355-65 (1945).
- 20.—CHRISTIANSEN, J. A. J. Phys. Chem. XXVIII, 145-148 (1924).
- 21.—OLIVER, G. D., SINGLETON, W.S. y BAILEY, A.E. Oil and Soap, XXI, 188-193 (1944).
- 22.—COLUMBIC, C.: Oil and Soap, XX, 105-107 (1943).
- 23.—DESCHAMPS, J. Pharm. Chim. IV, 286 (1834).
- 24.—MOUREAU y DUFRASE: C. R. Acad. Sc. 174, 256 (1922).
- 25.—FARMACOPEA ESPAÑOLA, IX ed. Madrid, 1954, pág. 254.
- 26.—NOVACIC, POLASEK, G. y RIGAMONTI, S. Il Farmaco, Ed. Prac. X, 462 (1955).
- 27.—CODEX MEDICAMENTARIUS GALLECUS, VII ed. Paris, 1949, pág. 163.
- 28.—FARMACOPEA ARGENTINA, IV, 1956.
- 29.—BLAZOT, P. y CUVIER, P. Oleagineux, V, 96 (1950).
- 30.—LAUNDBERG y HALVORSON Pro. Inst. Food. Tech. 115 (1945).
- 31.—KENYON, E. M. y PROCTOR, B. E.: Sci. Agr. XVI, 365 (1951).
- 32.—EINAR, L.: Farm. Revy. LIII, 317-361 (1954).
- 33.—BROLLO DE, F. POLASEK, G. y RIGAMONTI, S.: Il Farmaco Ed. Prac. XI, 627 (1956).
- 34.—SIEGFRIED, B. y SCHNEIDER, R.: Pharm. Acta. Helv. XVIII, 131 (1953).
- 35.—SCANDELL, E. y SPROSS, B.: Svensk. Farm. Tidsskr., IV (1950).

- 36.—KRING, F. Dansk Tidsskr. Farm. Ref. Monitor Farm. LXII, 451 (1951).
- 37.—DUGAN, L. R. y cols.: Food. Technol. IV, 457 (1950).
- 38.—MITCHELL: J. Ass. Offic. Agric. Chem. XL, 909 (1957).
- 39.—ROSENWALD, R. H. y CHENICEK, J. A. J. Am. Oil. Chem. Soc. XXVIII, 185 (1951).
- 40.—TANSEY y SCHNELLER.: J. Am. Pharm. Ass. Ed. Cient. XLIV, 34 (1955).
- 41.—BOHEM y SABALITSCHKA: Brit. Pat. 542, 833; USP 2, 255, 191.
- 42.—COLUMBIC, C. y MATTILL, H. A.: Oil and Soap, XIX, 144 (1942).
- 43.—BOHEM, e. y WILLIAMS, R.: Pharm. J. XVI, 163 (1943).
- 44.—LEA, C. H. J. Soc. Chem. Ind. LXIII, 107 (1949).
- 45.—BRITISH PHARMACEUTICAL CODEX 1954. Londres pág. 622.
- 46.—BORBOLLA, GUTIERREZ y VAZQUEZ, Aceites y Grasas, VII, 2 (1956).
- 47.—BORBOLLA J. M.^a y cols. An. R. Soc. Esp. Fis. Quim. 49B, 255 (1953).
- 48.—JOYNER, N., Mc INTYRE, T. Oil and Soap, XV, 184-86 (1938).
- 49.—WHEELER, D. H. Oil and Soap, IX, 89-97 (1932).
- 50.—FREYER, E. Oil and Soap XII, 139-144 (1935).
- 51.—MEHLEHBACHER, V. C. Oil and Soap, XIX, 137-139 (1942).
- 52.—THOMSON, S. W.: Conference on Determination of fats and oils. Quartermaster Corps Manual, 17-7 (1945).
- 53.—JOHSTON, W.R. y FREY, C.N.: Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. XIII, 479-481 (1941).
- 54.—ECKEY, E.W. Oil and Soap, XXIII, 38-40 (1946).
- 55.—GILMONT, R., LEVERSON, H. S. y ELDER, I.W. Oil and Soap, XXIII, 248-252 (1946).
- 56.—NAGY, J. J., VIBRAUS, F. C. y KRAYBILL, H.R. Oil and Soap, XXI, 349-352 (1944).
- 57.—BANKS, A.: J. Soc. Chem. Ind. LXIII, 8, 13 (1944).