

# TRABAJOS DE REVISION

Departamento de Farmacia Galénica  
Prof. Dr. JOSE M.<sup>a</sup> SUÑÉ

## “ESTERES GRASOS DE POLIETILENGLICOL”

A. PARERA

Ars. Pharm. XI, 169 (1970).

### INTRODUCCION

Las primeras referencias acerca de los esteres grasos de polietilenglicol (PEG) aparecen según SCHNEIDER (1) en 1949 debidas a DOLLINGER (2) y WOOD (3) que hacen mención de sus propiedades físicas y de su solubilidad. Asimismo DADACHANJI (4) en 1952 hace también referencia a ellos y MARTIN (5) en 1955, al referirse a los excipientes O/A para pomadas con tensioactivos no iónicos, también los menciona. En este último trabajo se apunta la conveniencia de emplear con preferencia los derivados del ácido esteárico frente a los de los demás ácidos, debido a que se colorean menos y se enrancian con más dificultad. A este respecto, la firma francesa GATTEFOSSE (6), indica que de los diferentes ésteres, los lauratos, particularmente, presentan variaciones importantes de sus constantes en el curso de su almacenamiento. MARTIN (loc. cit.) afirma también de los estearatos que poseen un cierto poder viscosizante.

SFIRAS en 1955 (7) hace mención de las posibilidades de tales esteres en el campo de la Farmacia, así como las notables ventajas que presentan sobre los emulgentes de carácter iónico para la elaboración de emulsiones estables, de fácil preparación y exentas de toxicidad. Indica como se originan y la influencia que los grupos hidrófilos y lipófilos de la molécula, determinan sobre algunas propiedades o sobre las aplicaciones de los mismos. Se incluye en el mismo trabajo, una clasificación de emulgentes en función de la temperatura crítica de disolución en agua y se hace mención de los inconvenientes de la misma, por cuya razón se incluye otra fundamentada en la disminución de la tensión superficial que tales compuestos son capaces de determinar.

Posteriormente, 1959, BOURDET (8) y SCHNEIDER (1) publican sendos trabajos sobre estos compuestos; particularmente el segundo, efectúa un muy completo estudio de los mismos que comprende fórmula química, síntesis, nomenclatura, propiedades químicas y físicas, farmacología, fisiología y aplicaciones en los distintos ramos de la industria (farmacéutica, espumantes, insecticidas, de la alimentación, curtido, etc.).

TICE (9) estudia los distintos tipos de tensioactivos y al referirse a los no iónicos destaca su gran “versatilidad”, puesto que es posible, casi de un modo

ilimitado, aumentar o disminuir la longitud de la cadena hidrófila o lipófila, lo que condicionará la naturaleza y propiedades del compuesto resultante. Dicha versatilidad afirma TICE, es inobtenible en los iónicos. Incluye en el mismo trabajo un "Gráfico computador de H L B" que según el autor, permite calcular el H L B de mezclas de tensioactivos. Inserta, asimismo, una tabla de valores aproximados de H L B de algunos agentes de actividad superficial.

Según ALLEN (10), los esteres de PEG en preparaciones tópicas presentan menor toxicidad que los aniónicos o catiónicos. También afirma que el pH de los preparados que utilizan estos esteres como agentes emulgentes, cae, usualmente, dentro del campo de la acidez normal de la piel. Añade que los esteres de PEG, no sólo pueden actuar como solubilizantes, sino también como emolientes, humectantes o antiespumantes. Su variedad los hace igualmente apropiados para su uso en fijadores, champúes, lápices labiales, cremas cosméticas, vehículos para lociones, etc. Apunta también la posibilidad de que un mismo ester presente propiedades distintas según el fabricante, indicando que ello puede ser debido a utilizar ácidos grasos y polietilenglicoles que difieren química y físicamente. Termina señalando las incompatibilidades de las bases en que intervienen estos esteres, haciendo mención especial de la incompatibilidad con las sustancias tipo bacitracina indicando la hipótesis sostenida por algunos autores según la cual la inestabilidad de la bacitracina puede ser debida a los grupos hidróxilo libres, ya que si se emplean los diésteres de PEG correspondientes, en los que los grupos hidróxilo libres se hallan esterificados, los resultados obtenidos son satisfactorios.

RUEMELE (11) afirma que por existir un grupo alcohólico primario en la molécula de los PEG, es susceptible la esterificación del mismo con ácidos grasos dando origen a los correspondientes esteres. También señala la ventaja que supone el empleo de los metoxipolietilenglicoles para la obtención de monoesteres puros. De estos afirma, que poseen alto poder humectante y de penetración. Apunta la analogía de estructura entre estos esteres y los jabones o los alquisulfatos alcalinos, de los que se diferencian porque no se ionizan. Incluye también las propiedades de los productos que se obtienen tras de aplicar los métodos de obtención a que en él se hacen referencia; señala las características de los mismos en función de la constitución del producto resultante y concluye su trabajo indicando las distintas aplicaciones de los esteres obtenidos.

WALTON (12), considera los esteres de PEG como valiosas "herramientas" para el formulador ya que por ser covalentes no ionizan: Al no existir ionización, no precipitan en aguas duras y son compatibles con la mayor parte de agentes tensioactivos, aniónicos y catiónicos. La mayoría de ellos, no resultan muy afectados por soluciones de sales ácidas o ácidos suaves, son esencialmente neutros o ligeramente ácidos y pueden, al obtenerse, ser ajustados del modo más adecuado a fin de que se acomoden perfectamente a las necesidades del formulador. A este respecto no debe olvidarse lo que L F TICE afirmaba respecto a su "versatilidad" (9).

De los esteres grasos de polietilenglicoles existen algunos que han sido estudiados con mayor preferencia, cual sucede con el *monoestearato de PEG 400*.

En efecto el monoestearato de PEG 400 figura actualmente en la farmacopea Austriaca, OAB-9 (13), con el nombre de "Polyäthylenglycol-400-stearat" y "Polyäthylenglycolum 400 stearicum" y en la farmacopea Helvética V (14) con la denominación de "Polyäthylenglycolum 400 Monoestearanicum". En las monografías correspondientes se incluyen fórmula, peso molecular aproximado y ensayos de identificación entre los que pueden citarse los que sirven para poner de manifiesto la presencia de otros derivados de PEG y el que sirve para identificar el ácido graso por el punto de fusión, previa separación y extracción según técnica que allí se indica. El pH de la solución acuosa debe estar comprendido entre 4 y 7. Las impurezas inorgánicas así como el agua, se pueden poner de manifiesto por disolución en tetracloruro de carbono. El contenido acuoso, que no debe ser superior al 2 por ciento, se recomienda determinarlo por la técnica de KARL FISCHER. Por lo que respecta al residuo seco se señala como límite superior el 0,15 por ciento. Se incluyen también algunas constantes químicas como los índices de acidez, yodo y saponificación. Aparte de los ensayos de identificación expuestos se incluyen también indicaciones acerca de la conservación, solubilidad, incompatibilidad, para acabar las monografías haciendo referencia a algunos nombres comerciales.

Figuraba en la D.A.B.6 (15) manteniéndose en la actual edición de dicha farmacopea (16). Se encontraba incluido en la XIV revisión de la U.S.P. (17) siendo sustituido en la siguiente edición (18) por el estearato de PEG 1.540 como "Polyoxyl 40 stearate". Igual criterio y denominación se siguió en la U.S.P. XVI (19) y en la XVII (20), actualmente vigente.

Algunos Formularios y Enciclopedias Farmacéuticas, tales como el "Martindale" (21) y la "Farmacia Práctica de Remington" (22) lo incluyen con las denominaciones de "Polyoxyl 8 stearate" y "Monoestearato de glicol polietilénico 400" respectivamente. Cabe señalar que en la última edición en castellano del Remington (23) ha sido reemplazado por el estearato de PEG 1540, siguiendo posiblemente idéntico criterio al de la U.S.P. XVII ya citada; en esta última edición se inserta bajo el título de "Estearato de Polioxilo 40". Münzel, Büchi y Schultz lo incluyen en su "Galenisches Praktikum" (24).

Por último hace especial mención al mismo el trabajo de KERN y col. (25) y ALLEN (10) lo alude en el trabajo a que anteriormente se ha hecho referencia al hablar de los esteres de PEG de un modo general.

Con menos bibliografía quizás que el Estearato de PEG 400, pero oficial en distintos códigos medicamentosos e incluido en muchas enciclopedias farmacéuticas y Formularios, está el *estearato de PEG 1540*. En efecto, con el nombre de "Polyoxyl 40 Stearate" se incluye en la XVII revisión de la U.S.P. (20). La Farmacopea Brasileña (26) la incorpora con la denominación de "Estearato de Polioxila"; La Húngara (27) con el de "Polioxalthenum Stearinicum"; La Japonesa (28) como "Polioxili 40 stearas". Con la misma denominación que la U.S.P. lo incluyen el "United States Dispensatory" (29) y la "The Extra Pharmacopeia Martindale" (27). La "Enciclopedia Farmacéutica" (30) también lo menciona con el nombre de "Monoestearato de Polioxietileno 40".

La vigente edición del Codex Francés (31) incluye una monografía dedicada al "Stearate de Polyoxyéthylène-Glycol 300", *estearato de PEG 300*. Este com

puesto puede considerarse como de características muy similares al 400 ya mencionado. En dicha monografía se señalan las características de solubilidad, reacciones de identificación así como algunos ensayos.

Por lo que respecta a los demás esteres, ninguno es oficial y en cuanto a bibliografía sobre los mismos, sólo hemos encontrado algunas notas sueltas, no demasiado específicas, como ocurre con la de BROWN y HAYES (32) referida a análisis por colorimetría del monooleato de PEG y algunas otras en las que se hace especial mención de las aplicaciones de algunos de ellos, las cuales serán objeto de consideración más adelante.

## 1.—DESCRIPCION DE LOS EMULGENTES OBJETO DE ESTUDIO

### 1.1.—INTRODUCCION

Si observamos lo que sucede al introducir unas torundas de algodón recién recolectado en sendas vasijas que contengan agua, solución jabonosa y solución acuosa de cloruro sódico, en la que éste se encuentre en igual proporción que el jabón en la correspondiente solución, podremos observar lo que sigue:

a) En el recipiente que contiene sólo agua, el trozo de algodón flota y en este estado puede mantenerse durante varios días, sin llegar a mojarse.

b) En el que contiene la solución jabonosa, a los pocos minutos el algodón se humedece y cae al fondo.

c) En la tercera vasija se repite el fenómeno observado en el primer recipiente.

Tales fenómenos son debidos a cambios ocurridos en las propiedades relativas de las superficies adyacentes por cuya razón a dichas acciones se las denomina "fenómenos superficiales" y las fuerzas que mantienen separadas las superficies o las que determinan su unión, se conocen como "tensiones superficiales."

Los compuestos capaces de determinar variaciones sobre la tensión superficial o interfacial, son los denominados agentes de superficie o "*Agentes tensioactivos*".

Estos agentes de superficie, pueden manifestar su acción de muy diversas formas, dando con ello origen a diferentes grupos que se denominan Humectantes, Espumantes, Antiespumantes, Detergentes, Agentes de flotación, de Abrasión, etc.

Además de los mencionados hemos de destacar por interesar muy directamente a las sustancias objeto de nuestro estudio los emulgentes.

Los *emulgentes* son sustancias que introducidas en la mezcla de dos líquidos a emulsionar, ayudan a que uno de ellos se disperse de manera relativamente estable en el otro.

El efecto emulsionante de este tipo de sustancias puede ser debido al anión, al catión, a la molécula completa (como sucede en los no iónicos) o al anión y catión simultáneamente. Ello permite una clasificación de los emulgentes en iónicos (aniónicos o catiónicos), no iónicos y mixtos de anión y catión.

En este punto quedan perfectamente situadas las sustancias que van a ser objeto preferente de nuestro estudio, a saber, los TENSIOACTIVOS NO IONICOS, entre los que se incluyen entre otros muchos, los ESTERES GRASOS DE POLIETILENGLICOL, como puede comprobarse en el cuadro.

Presentan estos esteres, al igual que todos los tensioactivos no iónicos, una muy interesante propiedad, y es que su poder es independiente de la reacción del medio por lo que pueden incorporarse sin inconveniente alguno a tensioactivos de carácter iónico o mixto. Por lo mismo no son bactericidas, es más, algunos de ellos se recomienda incorporararlos a los medios de cultivo (33).

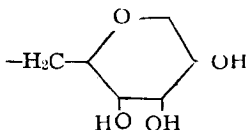
## TENSIOACTIVOS NO IONICOS (34)

| NATURALEZA | POLO HIDROFILO | POLO HIDROFOBO |
|------------|----------------|----------------|
|------------|----------------|----------------|

## I.—NATURALES

| SAPONINAS DE ORIGEN VEGETAL | NUCLEO ESTEROIDE O TERPENICO | GLUCOSA |
|-----------------------------|------------------------------|---------|
|-----------------------------|------------------------------|---------|

## II.—ESTERES GRASOS DE GLICOL, GLICERINA Y POLIOLES SUPERIORES

|   |  |  |
|---|--|--|
| ESTERES GRASOS DE UN GLICOL O GLICERINA | CADENA GRASA EN C <sub>12</sub> , C <sub>16</sub> , C <sub>18</sub> , SATURADAS, OLEICO O RICINOLEICO<br>R-COO-    | GLYCOL, GLICERINA, ETC. -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH<br>ETILENGLICOL<br>-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>3</sub><br>PROPILENGLICOL<br>-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH<br>DIETILENGLICOL<br>-CH <sub>2</sub> -CHON-CH <sub>2</sub> ON<br>GLICERINA |
| ESTERES GRASOS DEL PENTAERITROL         | IGUALES CADENAS GRASAS QUE EL ANTERIOR<br>R-COO  | $  \begin{array}{ccc}  \text{CH}_2 & \diagdown & \text{CH}_2\text{OH} \\  & \text{C} & \\  \text{CHOH}_2 & \diagup & \text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $  |
| ESTERES GRASOS DEL SORBITANO            | Una o varias cadenas grasas esterifican los hexitanos o Hexidos formados por deshidratación del sorbitol<br>R-COO- |   |

En este punto quedan perfectamente situadas las sustancias que van a ser objeto preferente de nuestro estudio, a saber, los TENSIOACTIVOS NO IONICOS, entre los que se incluyen entre otros muchos, los ESTERES GRASOS DE POLIETILENGLICOL, como puede comprobarse en el cuadro.

Presentan estos esteres, al igual que todos los tensioactivos no iónicos, una muy interesante propiedad, y es que su poder es independiente de la reacción del medio por lo que pueden incorporarse sin inconveniente alguno a tensioactivos de carácter iónico o mixto. Por lo mismo no son bactericidas, es más, algunos de ellos se recomienda incorporarlos a los medios de cultivo (33).

## TENSIOACTIVOS NO IONICOS (34)

| NATURALEZA | POLO HIDROFILO | POLO HIDROFOBO |
|------------|----------------|----------------|
|------------|----------------|----------------|


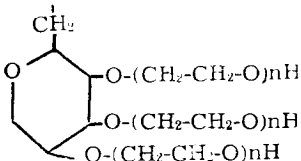
## I.—NATURALES

| SAPONINAS DE ORIGEN VEGETAL | NUCLEO ESTEROIDE O TERPENICO | GLUCOSA |
|-----------------------------|------------------------------|---------|
|-----------------------------|------------------------------|---------|

## II.—ESTERES GRASOS DE GLICOL, GLICERINA Y POLIOLES SUPERIORES

|   |  |  |
|---|--|--|
| ESTERES GRASOS DE UN GLICOL O GLICERINA | CADENA GRASA EN C <sub>12</sub> , C <sub>16</sub> , C <sub>18</sub> , SATURADAS, OLEICO O RICINOLEICO<br>R-COO-    | GLYCOL, GLICERINA, ETC. -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH<br>ETILENGLICOL<br>-CH <sub>2</sub> -CHOH-CH <sub>2</sub><br>PROPILENGLICOL<br>-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH<br>DIETILENGLICOL<br>-CH <sub>2</sub> -CHON-CH <sub>2</sub> ON<br>GLICERINA |
| ESTERES GRASOS DEL PENTAERITROL         | IGUALES CADENAS GRASAS QUE EL ANTERIOR<br>R-COO  | $  \begin{array}{c}  \text{CH}_2 \quad \diagdown \quad \text{CH}_2\text{OH} \\  \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\  \quad \quad \quad \text{C} \\  \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\  \text{CHOH}_2 \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{OH}  \end{array}  $                  |
| ESTERES GRASOS DEL SORBITANO            | Una o varias cadenas grasas esterifican los hexitanos o Hexidos formados por deshidratación del sorbitol<br>R-COO- | $  \begin{array}{c}  \text{O} \\  \diagup \quad \diagdown \\  \text{—H}_2\text{C} \quad \quad \quad \text{OH} \\  \diagdown \quad \diagup \\  \text{HO} \quad \text{OH}  \end{array}  $  |

## III.—DERIVADOS DE LOS POLIETILENGLICOLÉS

|   |   |  |
|---|---|--|
| ESTERES DE<br>ACIDOS GRASOS   | R-COO-  | $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$            |
| Esteres de alcoholes grasos. (El alcohol puede ser la función alcohólica secundaria del ac. ricinoleico o proceder de una cera. | R-CH <sub>2</sub> O-  | $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$            |
| AMINAS GRASAS   | R-NH <sub>2</sub> -   | $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$            |
| AMIDAS GRASAS   | R-CO-NH-  | $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$            |
| ESTERES DE<br>ARIL-ALQUIL (C <sub>8</sub> -C <sub>9</sub> )   | C <sub>8(9)</sub> -H <sub>17(19)</sub>  O- | $(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$            |
| Fween y Crill, productos de condensación de n cadenas polietoxiladas sobre n OH libres de un Span.                              | R-COO-  |  |

## 1.2.—NOMENCLATURA

En nuestra labor de revisión bibliográfica, hemos podido comprobar que tanto los autores consultados, como las firmas comerciales que nos han suministrado materiales de ensayo o documentación acerca de los mismos, no los denominaban de igual forma, lo que nos ha hecho estimar procedente la inclusión de un apartado que reúna las denominaciones más comunmente usadas para ellos.

Sin lugar a dudas, la más frecuentemente utilizada es la de *Esteres grasos de Polietilenglicol* (PEG), o simplemente *Esteres de Polietilenglicol*. En este primer caso el compuesto en cuestión quedaría perfectamente cualificado, nada más que con indicar la naturaleza del ácido graso que esterifique el resto hidrófilo de la molécula así como el grado de condensación molecular de la cadena polietilenglicólica. Dicho grado, viene, por lo general, representado por un número que indica el peso molecular aproximado de la cadena polietilenglicólica. Asimismo, queda perfectamente aclarado que el citado PEG es esterificado por un solo mol de ácido. Ahora bien, teniendo en cuenta la estructura química de los polietilenglicoles, cabe también la posibilidad de obtener los diesteres correspondien-

tes, en cuyo caso, la nomenclatura de los mismos sería exactamente igual a la de los anteriores, salvo que en vez de mono-derivado de PEG, se denominaría Di-derivado de PEG.

Como una modalidad de esta forma de denominar los esteres tenemos la que SCHNEIDER (1) apunta como especialmente empleada o adoptada por los farmacéuticos. Es aquélla en la que en vez de venir identificado el resto hidrófilo (cadena PEG) por un número que represente su peso molecular aproximado, se sustituye por otro que indica su grado de polimerización, lo que en realidad viene a ser lo mismo, ya que a grados de polimerización elevados, corresponderán también elevados pesos moleculares. Por esto consideramos a esta forma de denominar los esteres como una modalidad de la primera. Como ejemplo muy conocido tenemos el caso concreto del "Polyoxil 40 Sstearate", oficial en la U.S.P. XVII. En él el "n" de la fórmula general sería sustituido por 40 y el R por un mol de ácido esteárico. Así:



Respecto a este compuesto, identificable como un monoestearato de PEG 1540 (30), hay que hacer constar que si bien algunos autores (1) admiten el 40 como grado de polimerización, otros como TRICE (9) le atribuyen sólo 38, WALTON (12) le asigna 35 grupos etenoxi y para otros (35) oscila entre 33 y 34. Sin embargo, esta, a primera vista, disparidad de criterios respecto a un producto oficial, estimamos no es grave inconveniente desde el momento en que admitimos dichos números como valores aproximados de polimerización, al igual que sucedía con los pesos moleculares.

Es también relativamente frecuente encontrar para estos compuestos, la denominación de *Esteres grasos de Polioxietileno* (POE); tal sucede con la firma Atlas Powder o la Van Dyk Company (36) entre otras muchas, que la emplean a la hora de identificar químicamente sus preparados "Myrj" (Atlas) o "Cerasynt" y "Emulsynt" (Van Dyk). También algunos autores como el mencionado Walton (12), técnico de la Glyco Chemicals Inc., los denomina así.

Respecto a los compuestos de las dos firmas antes mencionadas, en ningún caso dan el grado de condensación o el peso molecular de la cadena hidrófila. Por esto estimamos que tal forma de denominar los esteres no es demasiado correcta, por cuanto deja sin especificar una parte fundamental de la molécula del ester; con ello el compuesto no queda perfectamente identificado y, en definitiva, no puede juzgarse con certeza de sus propiedades ni de sus aplicaciones. A este respecto hay que señalar que la Atlas Powder, si bien no indica el grado de polimerización de la cadena PEG, sí acompaña a cada nombre comercial del correspondiente H. L. B.

También, pero con mucho menos frecuencia que las anteriores, encontramos la de *Esteres de Polyglycol* que emplean, por ejemplo, la Chemische Werke Huls A. G. (36) para denominar sus series "Loxiol" o la Lankro Chemicals Ltd para los "Ethilan".

Finalmente, la firma italiana DAC de Milán, para sus emulgentes patentados con el nombre comercial de "Polidac", emplea la de *Esteres grasos del Carbowax*, denominación que utiliza otra registrada ("Carbowax" de la Carbide) que se aplica tan sólo a los preparados en que la cadena PEG tiene un grado de po-



limerización al que corresponde un peso molecular de por lo menos 1.000. Por tanto, o dicha firma no prepara esteres con PEG inferiores al mencionado o, si los prepara, la denominación para ellos no es del todo correcta.

Finalmente, dado que en algunos países, Inglaterra por ejemplo, la denominación "Carbowax" se sustituye por "Macrogol" no es raro encontrar los esteres grasos de PEG como *Esteres grasos de Macrogol*.

En resumen, cinco son las denominaciones químicas con que estos compuestos son conocidos en el mercado, a saber:

ESTERES DE POLIETILENGLICOL (PEG)  
ESTERES DE POLIOXIETILENO (POE)  
ESTERES DE POLYGLYCOL  
ESTERES DE CARBOWAX  
ESTERES DE MACROGOL

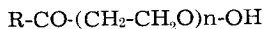
### 1.3.—CONSTITUCION QUIMICA

Al igual que ocurría con la nomenclatura ocurre al tratar de la fórmula general de los polímeros de óxido de etileno esterificados con ácidos grasos, es decir, se encuentran para ellos una serie de fórmulas de constitución que, si fundamentalmente son idénticas como después se verá, cada autor les asigna por así decirlo, la suya propia.

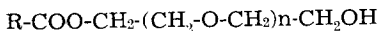
En efecto, para SCHNEIDER (1) la fórmula de constitución es:



que MUNZEL y colab. (24) simplifican a:

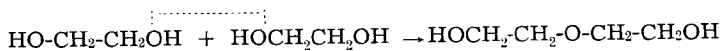


y RUEMELE (11) y SCHMITZ (37) interpretan de esta forma:

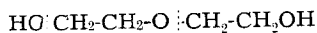


Esta tercera fórmula, puede considerarse idéntica a las dos primeras nada más que con introducir en el paréntesis el  $CH_2O$  unido al  $R-CO$  y el  $CH_2$  del grupo alcohólico terminal. Con esto quedaría la fórmula igual a la que preconizan SCHNEIDER y MUNZEL y colb., con la única salvedad de la distribución de lo incluido entre paréntesis que, para estos últimos sería  $CH_2-CH_2-O$  y para RUEMELE y SCHMITZ  $CH_2-O-CH_2$ .

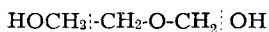
Sobre cual de las dos sea más acertada, nosotros nos inclinariamos por la de SCHNEIDER y MUNZEL, ya que considerando a estos compuestos como derivados del óxido de etileno y del glicol, lo lógico es que los ciclos sean  $CH_2-CH_2-O$  y no  $CH_2-O-CH_2$  ya que la ruptura entre dos grupos  $CH_2$  de una misma molécula es mucho más difícil que entre el  $O$  y el  $CH_2$  pertenecientes a moléculas diferentes. Así:



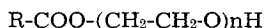
En el primer caso, el agrupamiento sería:



Mientras que en el segundo caso sería de esta otra forma:



WALTON (12), le atribuye la siguiente:

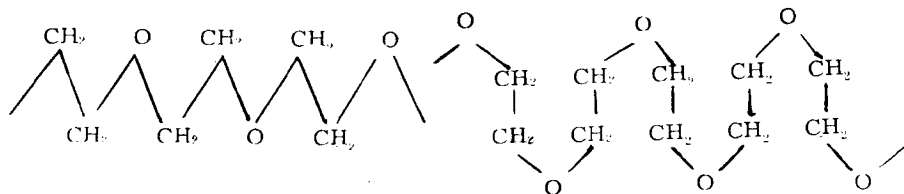


que no es sino la anteriormente apuntada, en la que se ha introducido entre paréntesis un grupo  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ , teóricamente constituido por el  $\text{OCH}_2$  del grupo alcohólico terminal y un grupo  $\text{CH}_2$  del  $\text{CH}_2\text{O}$  inicial.

Por tanto si esta tercera es fundamentalmente idéntica a la segunda y la segunda asimismo igual a las primeras, quiere decir que esta última también será similar a aquéllas lo que viene a confirmar lo apuntado al principio de que todas las fórmulas atribuidas a estos esteres son fundamentalmente idénticas aunque difieran entre sí en pequeños matices.

Cualquiera que sea la fórmula que adoptemos, pueden distinguirse en ella dos partes perfectamente definidas y de características diferentes, de cuya relación dependerán en gran parte las propiedades del ester resultante. Las características generales de una y otra son las siguientes: para THIERS (38), la parte hidrófila o grupo polar es soluble en agua y de estructura asimétrica, forma dipolo y su momento eléctrico viene dado por el producto de la carga eléctrica total por la distancia que separa los polos. Su hidrofilia se debe al grupo hidróxilo (OH) y sobre todo a la abundancia de puentes Oxígeno ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ) que contiene.

La disposición de los grupos óxidos de etileno puede presentarse en forma de zig-zag o en forma de meandro (39) (40).



El mayor o menor grado de condensación de las cadenas PEG así como la relación entre ellas y los grupos lipófilos, tiene extraordinaria influencia en las propiedades de dichos esteres, como se verá más adelante.

Por lo que respecta a la parte lipófila de la molécula, según THIERS (33) está constituida por un grupo hidrófobo, no polar y de estructura prácticamente simétrica. No forma dipolo que tenga momento eléctrico apreciable. La forman una o varias moléculas grandes, pesadas, que contrastan con el pequeño y ligero grupo hidrófilo. En el caso de los no iónicos responde a un compuesto orgánico insoluble en agua. En los esteres que estudiamos en este trabajo está representado por un ácido graso de 12 a 18 átomos de carbono, siendo los ácidos láurico (dodecanoico saturado), oleico (octadecen-9-oico insaturado) y esteárico (octadecanoico, saturado) los que constituyen preferentemente la parte apolar de la molécula del ester. Cabe mencionar también, aunque es mucho menos frecuente que los anteriores, el ácido ricinoleico.

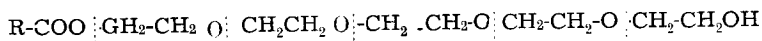
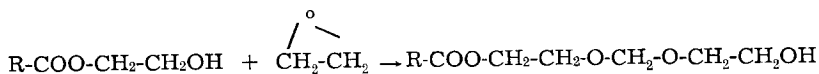
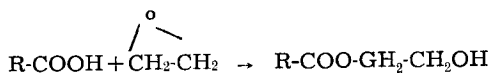
## 1.4.—OBTENCION

Según WALTON (12) los esteres de PEG se pueden obtener por condensación del óxido de etileno o de polietilenglicoles con un ácido graso o ester alcohólico simple de un ácido graso. En el mismo sentido se expresa SCHNEIDER (1) quién al referirse a la obtención de dichos esteres, señala la conveniencia de llevar a cabo la operación con ayuda de ciertos catalizadores como el ácido benzol-sulfónico, paratoluolsulfónico o simplemente ácido sulfúrico, sobre todo en el caso de obtenerlos a partir de ácidos grasos y polietilenglicoles. Apunta, asimismo, que pueden obtenerse también por alcoholisis de ácidos grasos de la glicerina a 200°C. Por último si se pretende obtenerlos por condensación de ácidos grasos con óxido de etileno, recomienda el empleo de catalizadores de preferencia alcalinos, como la sosa, potasa o metilato sódico.

De los métodos que acabamos de señalar nos detendremos especialmente en los de etoxilación, transesterificación y esterificación directa.

## 1.4.1.—Etoxilación.

La reacción del óxido de etileno con un ácido graso, se emplea para producir un derivado de monoácido muy semejante a un monoester de PEG. El primer mol de óxido de etileno reacciona con el grupo carboxilo del ácido graso y forma un enlace éter. Los subsiguientes moles de óxido de etileno pueden formarse según WALTON (12) de cualquier longitud lo que ha de permitir obtener el compuesto que se desee con las propiedades de hidrofilia que se precisen en cada momento.



La reacción de polimerización es posible gracias a la reactividad del átomo de oxígeno del óxido de etileno y a la facilidad con que se rompe el ciclo de tres elementos que lo forma. El óxido de etileno se añade a un ácido graso, generalmente en presencia de un catalizador alcalino, al autoclave (130 a 190° C) y en atmósfera inerte, para evitar la oxidación del ester formado.

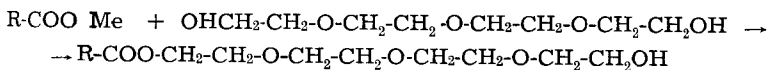
El proceso debe controlarse en todo momento por medio de determinaciones de los índices de hidróxilo y de saponificación, con objeto de detenerlo cuando se alcance el grado de polimerización deseado.

Asimismo recomienda WALTON que se controle el porcentaje de agua presente al comienzo de la reacción ya que el óxido de etileno puede reaccionar con ella dando origen a polietilenglicoles y éteres.

El método descrito es también recomendado por la Guía de ATLAS POWELL (41).

1.4.2.—*Transesterificación.*

WALTON (12) describe también el método de la transesterificación de un ester de ácido graso tal como un ester de metilo, con un polietilenglicol; puede emplearse para obtener mezclas en equilibrio de monoester y diester del poliglicol que se emplea, como puede comprobarse a continuación:

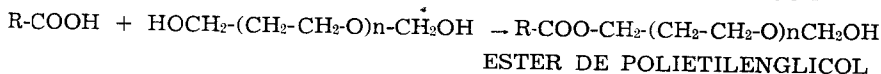
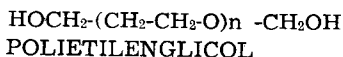
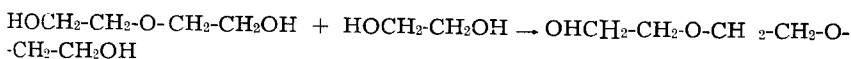
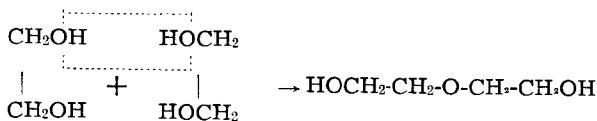


La reacción descrita deberá efectuarse al vacío, con catalizadores alcalinos y temperaturas de reacción que generalmente son inferiores a las utilizadas para la esterificación directa.

Se recomienda la eliminación del agua y del alcohol metílico formados durante el proceso de obtención, por destilación al vacío.

1.4.3.—*Esterificación directa*

Tanto SCHNEIDER (1) como WALTON (12) y MUNZEL (24) describen el método de la esterificación directa. Fundamentalmente consiste, como su mismo nombre indica, en la esterificación del grupo alcohólico del PEG, por el grupo ácido. La reacción, al igual que en casos anteriores, deberá efectuarse a elevada temperatura, vacío y en presencia de catalizadores.



Por considerarlo de interés, no queremos dejar de mencionar la posibilidad que apunta RUEMELE (11) de obtención de monoesteres puros a partir de los derivados metilados de los polietilenglicoles, es decir, de los metoxipolietilenglicoles, ya que en éstos, por tener bloqueado por el grupo metilo uno de los dos oxhidrilos alcohólicos del PEG, la posibilidad de formación del diester no es factible.

En todos los casos, resulta de particular importancia durante el proceso de fabricación y sobre todo a la hora de lanzarlos al mercado, el control de la cantidad de PEG libre o de éter de glicol libre, ya que estos pueden presentar capacidad de acoplamiento y ciertas propiedades humectantes en la preparación de emulsiones.

En resumen y como consecuencia de lo anteriormente expuesto, nos encontramos con una serie de técnicas según las cuales, la mayor o menor longitud de la cadena PEG queda, por así decirlo, a voluntad del operador según se deseen obtener productos con características más o menos hidrófilas.

En cuanto a la parte lipófila de la molécula, los ácidos grasos que más suelen emplearse son láurico, oleico, y esteárico y más excepcionalmente el ricinoleico (24) (39).

Vemos, pues, que las posibilidades de combinación son grandes y de ahí que TICE (9) al referirse a estas sustancias las califique como compuestos de extraordinaria "versatilidad" para indicar con ello la gran variedad de los mismos que pueden ser obtenidos, pudiendo por tanto satisfacer las necesidades de los consumidores, de acuerdo con las aplicaciones a que vayan a ser destinados.

En realidad, la mayor parte de los autores coinciden en afirmar que los productos del mercado no pueden considerarse en modo alguno como esteres puros, sino como mezclas de monoesteres y diesteres de PEG, a este respecto WALTON (12) apunta que por los grandes progresos realizados recientemente tanto por los productores de ácidos grasos como por los fabricantes de esteres, se ha podido ofrecer a la industria productos de menor variabilidad y mejores caracteres organolépticos.

### 1.5.—PROPIEDADES GENERALES

Con el fin de simplificar y hacer más fácil la localización y comparación de caracteres de los diferentes esteres de PEG se reúnen en cuadros en los que se ordenan atendiendo en primer lugar al ácido que esterifica, en segundo al número de grupos ácidos y finalmente al polietilenglicol. Se dedican sendos apartados a caracteres organolépticos y físicos, a solubilidades y a constantes o índices químicos.

#### 1.5.1.—*Caracteres organolépticos y propiedades físicas.*

Se consideran el color, estado físico, punto de fusión densidad a 25° y pH de la dispersión acuosa al 3% a 25°. Las abreviaturas utilizadas para los dos primeros caracteres enumerados son las siguientes:

| <u>Color</u>            | <u>Estado</u>           |
|-------------------------|-------------------------|
| Ama — Amarillo          | L — Líquido             |
| Cre — Crema             | Ss — Semisólido         |
| Amb — Ambarino          | Ce Céreo                |
| Par — Pardo             | Pas — Pasta             |
| B-A — Blanco a amarillo | P-C — Pasta consistente |
| B-C — Blanco a crema    | S — Sólido              |

En cada caso se indica también la procedencia del dato que se aporta que, con objeto de no complicar más el cuadro, se reduce a una letra minúscula expresión de una firma elaboradora según a continuación se aclara:

- a) Croda Limited (Snaith, Goole, Yorkshire. GRAN BRETAÑA)  
 b) Gattefossé S.F.P.A. (Lyon. París. FRANCIA)  
 c) Glyco Ibérica, S. A. (Gavá. Barcelona)  
 d) Glyco Products Co. (New York. U.S.A.)  
 e) Hodag Chem. Corp. (Chicago. U.S.A.)  
 f) Marchon Products Limited (Whitehaven. GRAN BRETAÑA)  
 g) O. Neynaber Co. (Loxstedt b. Bremerhaven. ALEMANIA)  
 h) Woll. wäscherei und Kämmerei Höhren b. Hannover. ALEMANIA).

|             | Color                               | Estado             | Punto de fusión        | Densidad a 25° | pH de la Dispersión Acuosa        |
|-------------|-------------------------------------|--------------------|------------------------|----------------|-----------------------------------|
| M. Lau. PEG | 200*Ama (d,c)                       | L (d,c)            | 10 (d,c)               | 0,99 (f)       | 4/6,6 (d)<br>5/7 (c)              |
| D. " "      | 200 Ama (d,c)                       | L (d,c)            | 14 (d)<br>10 (c)       | 0,97 (f)       | 3/5 (d)<br>5/7 (c)                |
| M. " "      | 300 Ama (c)                         | L (c)              | 10 (c)                 | —c             | 5/7 (c)                           |
| D. " "      | 300 Ama (c)                         | L (c)              | 15 (c)                 | —              | 5/7 (c)                           |
| M. " "      | 400 Ama (d)<br>Ama (c,f)<br>Ama (a) | L (d,c)<br>L (a,f) | 8 (d,a)<br>8/12 (c)    | 1,03 (f)       | 4/6,5 (d)<br>5/7 (c)<br>5,5/7 (h) |
| D. " "      | 300 Ama (d,c)                       | L (d,c)            | 15 (d)<br>14/18 (c)    | 0,99 (f)       | 3/5 (d)<br>5/7 (c)                |
| M. " "      | 600 Ama (d,c)                       | L (d)              | 20/25 (d)<br>21/25 (c) | 1,01 (f)       | 3/5 (d)<br>5/7 (c)                |
| D. " "      | 600 Ama (d,c)                       | Ss (d)             | 26/29 (b)<br>20/25 (c) | —              | 5/7 (c)                           |
| M. " "      | 1.000 Cre (c,a)                     | Ss (c,a)           | 36/40 (c)<br>35/40 (a) | —              | 5/7 (c)                           |
| D. " "      | 1.000 Cre (c)                       | Ss (c)             | 34/38 (c)              | —              | 5/7 (c)                           |
| M. " "      | 1.500*Ama (d)                       | Ss (d)<br>Ce (f)   | 38/43 (d)              | 1,05 (f)       | 3/5 (d)                           |
| M. " "      | 1.540*Cre (c)                       | Ce (c)             | 42/46 (c)              | —              | 5/7 (c)                           |
| D. " "      | 1.540 Cre (c)                       | Ce (c)             |                        | —              | 5/7 (c)                           |
| M. " "      | 4.000 Cre (c)                       | Ce (c)             | 50/55 (c)              | —              | 5/7 (c)                           |
| D. " "      | 4.000 Cre (c)                       | Ce (c)             | 48/52 (c)              | —              | 5/7 (c)                           |
| M. " "      | 6.000 Cre (c)                       | Ce (c)             | 57/61 (c)              | —              | 5/7 (c)                           |
| D. " "      | 6.000 Cre (c)                       | Ce (c)             | 53/57 (c)              | —              | 5/7 (c)                           |

(\*) Los Dilauratos correspondientes no se incluyen por no disponerse de dato alguno.

|             |     | Color   | Estado                      | Punto de fusión  | Densidad a 25°       | pH de la dispersión acuosa      |
|-------------|-----|---|-----------------------------|--|----------------------|---------------------------------|
| M. Est. PEG | 200 | B-A (d)<br>B-C (a, c)                             | Ss (d, c)                   | 26/31 (d)<br>30/33 (c)                                 | 1,02 (d)             | 3/5 (d)<br>5/7 (c)              |
| D. " "      | 200 | B-A (d)<br>B-C (c)                                | Ss (c)                      | 30/34 (c)  | 1,02 (d)             | 5/7 (c)                         |
| M. " "      | 300 | B-A (d)<br>B-C (c)                                | Ss (c)                      | 7,5/30,5 (b)<br>6/30 (d, c)                            | 1,03 (d)             | 7 (b)<br>3/5 (d)<br>5/7 (c)     |
| O. " "      | 300 | B-A (d)<br>B-C (c)                                | Ss (c)                      | 9/32 (b)<br>29/33 (c)                                  | 1,3 (d)              | 7 (b)<br>5/7 (c)                |
| M. " "      | 400 | Cre (f)<br>B-C (a, c)<br>B-A (d)<br>Ama-Claro (e) | Ss (a, c)<br>Pas (e, f)     | 4/29 (d)<br>8/33 (b)<br>29/33 (c)<br>36 (a)<br>—35 (e) | 1 (d, e)             | 7 (b)<br>3,5/4,5 (d)<br>5/7 (c) |
| O. " "      | 400 | Ama (e)<br>B-A (d)<br>B-C (c)                     | Pas (c)<br>Pas (e)          | 28/33(b)35(g)<br>33/38 (d)<br>22/36 (c)<br>40 (e)      | 0,98 (d)<br>0,98 (e) | 6 (b)<br>3/5 (d)<br>5/7 (c)     |
| M. " "      | 600 | B-C (c)<br>B-A (d)<br>Par (e)                     | Ss (c)<br>Pas (e)           | 39/42 (b)<br>33/37 (c)<br>33/38 (d)<br>37 (e)          | 1,01 (f, b)          | 3/5 (d)<br>5/7 (c)              |
| D. " "      | 600 | B-C (c)<br>B-A (d)<br>Par (e)                     | Ce (d)<br>Ss (c)<br>Pas (e) | 24/26 (d)<br>37/41 (c)<br>41 (e)                       | 1 (d, e)             | 3/5 (d)<br>5/7 (c)              |

|             |       | Color   | Estado        | Punto de fusión | Densidad a 25° | pH de la dispersión acuosa |
|-------------|-------|---------|---------------|-----------------|----------------|----------------------------|
| M. Est. PEG | 1.000 | Cre (c) | Ce (c)        | 39/42 (b)       | 1,02 (d, e)    | 3/5 (d)                    |
|             |       | B-A (d) | S (d, a)      | 40/45 (d)       |                | 5/7 (c)                    |
|             |       | B-C (a) | Pas (e)       | 38/42 (a, c)    |                |                            |
|             |       | Par (e) |               | 42 (e)          |                |                            |
| D. " "      | 1.000 | Cre (c) | Ce (c)        | 36/40 (c)       | 1,02 (e)       | 5/7 (c)                    |
|             |       |         |               | 42 (e)          |                |                            |
| M. " "      | 1.500 | B-A (d) | Tasa firme(f) | 27/31 (d)       | 1,06 (d)       | 3/5 (d)                    |
|             |       | ar (e)  | Pas-Ce (e)    | 39/42 (b)       | 1,05 (3)       | 7 (b)                      |
|             |       |         | Ss (d)        | 45 (e)          |                | 5/7 (c)                    |
| D. " "      | 1.500 | B-A (e) | —             | 39/42 (b)       | —              | 7 (b)                      |
| M. " "      | 1.540 | Cre (c) | Ce (c)        | 44/47 (b)       | —              | 5/7 (c)                    |
|             |       |         |               | 42/46 (c)       |                |                            |
| D. " "      | 1.540 | Cre (c) | Ce (c)        | 41/45 (c)       | —              | 5/7 (c)                    |
| M. " "      | 4.000 | Cre (c) | Ce (c)        | 54/58 (d)       | 1,1 (d)        | 3/5 (d)                    |
|             |       | ama (d) |               | 52/56 (c)       |                | 5/7 (c)                    |
| D. " "      | 4.000 | Cre (c) | Ss (d)        | 48/52 (c)       | —              | 5/7 (c)                    |
| M. " "      | 6.000 | Cre (c) | Ce (c)        | 57/61 (c)       | —              | 5/7 (c)                    |
| D. " "      | 6.000 | Cre (c) | Ce (c)        | 53/57 (c)       | —              | 5/7 (c)                    |



|      |     | Color | Estado     | Punto<br>de<br>fusión | Densidad  | pH de la<br>dispersión<br>acuosa |             |
|------|-----|-------|------------|-----------------------|-----------|----------------------------------|-------------|
| M 01 | PEG | 200   | Amb (c)    | L (c)                 | 0 (c)     | —                                | 5/7 (c)     |
| D "  | "   | 200   | Amb (c)    | L (c)                 | 0 (d, c)  | —                                | 5/7 (c)     |
| M "  | "   | 300   | Amb (c)    | L (c, b)              | 0 (c)     | —                                | 5/7 (c)     |
| D "  | "   | 300   | Amb (c)    | L (c, b)              | 0 (c)     | —                                | 5/7 (c)     |
| M "  | "   | 400   | Amb (c)    | L (c, a)              | 2 (d)     | 1,01 (f)                         | 3/5 (d)     |
|      |     |       | Amb (a, d) | L (d, e)              | 10 (c, e) | 0,99 (h)                         | 5/7 (c)     |
|      |     |       | Par (f, f) | L (c, f)              | 4 (h)     |                                  |             |
| D "  | "   | 400   | Amb (c, d) | L (c, d, e)           | 2 (d)     | 0,97 (f, h)                      | 4,5/6,5 (d) |
|      |     |       | Par (e)    |                       | 10 (c, e) |                                  | 5/7 (c)     |
| M "  | "   | 600   | Amb (c)    | L (c)                 | 19/23 (c) | —                                | 5/7 (c)     |
| D "  | "   | 600   | Amb (c)    | L (c)                 | 15/19 (c) | —                                | 5/7 (c)     |
| M "  | "   | 1.000 | Cre (c, a) | Ss (c, a)             | 35 (c)    | —                                | 5/7 (c)     |
|      |     |       |            |                       | 36/40 (c) |                                  |             |
| D "  | "   | 1.000 | Cre (c)    | Ss (c)                | 33/37 (c) | —                                | 5/7 (c)     |
| M "  | "   | 1.500 | —          | —                     | 25/35 (d) | 1,05 (f)                         | 3/5 (d)     |
| D "  | "   | 1.500 | Amb (d)    | Ss (d)                | 25/35 (d) | 1,05 (f)                         | 3/5 (d)     |
| M "  | "   | 1.540 | Cre (c)    | Ce (c)                | 41/45 (c) | —                                | 5/7 (c)     |
| D "  | "   | 1.540 | Cre (c)    | Ce (c)                | 39/44 (c) | —                                | 5/7 (c)     |
| M "  | "   | 4.000 | Cre (c)    | Ce (c)                | 51/55 (c) | —                                | 5/7 (c)     |
| D "  | "   | 4.000 | Cre (c)    | Ce (c)                | 50/55 (d) | 1,06 (f)                         | 3,5/5 (d)   |
|      |     |       | Amb (d)    | Ss (d)                | 48/52 (c) |                                  | 5/7 (c)     |
| M "  | "   | 6.000 | Cre (c)    | Ce (c)                | 58/61 (c) | —                                | 5/7 (c)     |
| D "  | "   | 6.000 | Cre (c)    | Ce (c)                | 54/58 (c) | —                                | 5/7 (c)     |

Por considerarlo de interés se transcribe también cuadro de valores de tensiones superficiales y de temperaturas críticas de los principales ésteres (7).

|       |       |       | Tensión superficial<br>dinas/cm<br>(a 25° C) | Temperatura<br>crítica<br>(Sol. acuosa 0,5%) |
|-------|-------|-------|--|--|
| M-Lau | PEG   | 200   | 33,11  | 32°  |
| D-Lau | "     | 200   | 33,09  |  |
| M-Lau | "     | 300   | 36,95  | 47°  |
| D-Lau | "     | 300   | 33,77  |  |
| M-Lau | "     | 400   | 37,35  | 63°  |
| D-Lau | "     | 400   | 34,61  |  |
| M-Lau | "     | 600   | 38,30  | 65°  |
| D-Lau | "     | 600   | 36,28  |  |
| M-Lau | "     | 1.000 | 40,54  | 84°  |
| D-Lau | "     | 1.000 | 37,51  |  |
| M-Est | PEG   | 200   | 35,08  | 5°   |
| D-Est | "     | 200   | 35,30  |  |
| M-Est | " (*) | 300   | 36,34  | 54°  |
| M-Est | "     | 400   | 38,36  | 55°  |
| D-Est | "     | 400   | 35,82  |  |
| M-Est | "     | 600   | 40,02  | 60°  |
| D-Est | "     | 600   | 36,45  |  |
| M-Est | "     | 1.000 | 42,85  | 88°  |
| D-Est | "     | 1.000 | 41,20  |  |
| M-OL  | PEG   | 200   | 35,34  | 15°  |
| D-OL  | "     | 200   | 34,73  |  |
| M-OL  | "     | 300   | 37,24  | 35°  |
| D-OL  | "     | 300   | 34,87  |  |
| M-OL  | "     | 400   | 38,90  | 36°  |
| D-OL  | "     | 400   | 34,95  |  |
| M-OL  | "     | 600   | 41,99  | 45°  |
| D-OL  | "     | 600   | 40,51  |  |

(\*) El diestearato PEG 300 no se incluye en el trabajo original.

1.5.2.—*Solubilidad*

A continuación se transcriben datos de solubilidad de los diferentes ésteres de PEG en agua, aceites diversos disolventes orgánicos, todos ellos obtenidos de Glyco Ibérica, S. A. (Gavá, Barcelona).

Las iniciales utilizadas para indicar la solubilidad corresponden a lo siguiente:

|     |   |                         |
|-----|---|-------------------------|
| D   | = | Dispersable             |
| S   | = | Soluble                 |
| P S | = | Poco soluble            |
| P   | = | Parcialmente soluble    |
| D C | = | Dispersable en caliente |
| C   | = | Soluble en caliente     |
| I   | = | Insoluble               |

|          |       | <u>Laurato</u> | <u>Estearato</u> | <u>Oleato</u> |
|----------|-------|----------------|------------------|---------------|
| Mono PEG | 200   | D C            | D                | D             |
| Di "     | 200   | D C            | D                | D             |
| Mono "   | 300   | D C            | D                | D             |
| Di "     | 300   | D C            | D                | D             |
| Mono "   | 400   | D C            | D                | D             |
| Di "     | 400   | D C            | D                | D             |
| Mono "   | 600   | S              | S                | S             |
| Di "     | 600   | D C            | D                | D             |
| Mono "   | 1.000 | S              | S                | S             |
| Di "     | 1.000 | S              | S                | S             |
| Mono "   | 1.540 | S              | S                | S             |
| Di "     | 1.540 | S              | S                | S             |
| Mono "   | 4.000 | S              | S                | S             |
| Di "     | 4.000 | S              | S                | S             |
| Mono "   | 6.000 | S              | S                | S             |
| Di "     | 6.000 | P S            | S                | S             |



SOLUBILIDAD EN DISOLVENTES ORGANICOS

|   |     |     | Alc      |              |         |                  | Acetato  | Tolueno |
|---|-----|-----|----------|--------------|---------|------------------|----------|---------|
|   |     |     | Petróleo | Isopropílico | Acetona | CCl <sub>4</sub> | de Etilo |         |
|   |     |     | %        | 1-5-10       | 1-5-10  | 1-5-10           | 1-5-10   | 1-5-10  |
| M | Lau | PEG | 200      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 200      | S S S        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 300      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 300      | P P P        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 400      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 400      | P P P        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 600      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 600      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 1.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 1.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 1.540    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 1.540    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 4.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 4.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 6.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 6.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | Est | PEG | 200      | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| D | "   | "   | 200      | S S S        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| M | "   | "   | 300      | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| D | "   | "   | 300      | S S S        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| M | "   | "   | 400      | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| D | "   | "   | 400      | S P P        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| M | "   | "   | 600      | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| D | "   | "   | 600      | P P P        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| M | "   | "   | 1.000    | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| D | "   | "   | 1.000    | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| M | "   | "   | 1.540    | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| D | "   | "   | 1.540    | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| M | "   | "   | 4.000    | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| D | "   | "   | 4.000    | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| M | "   | "   | 6.000    | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| D | "   | "   | 6.000    | I I I        | S S S   | S S S            | S S S    | S S S   |
| M | Ol  | PEG | 200      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 200      | S S -        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 300      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 300      | P P P        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 400      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 400      | P P P        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 600      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 600      | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 1.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 1.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 1.540    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 1.540    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 4.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 4.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| M | "   | "   | 6.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |
| D | "   | "   | 6.000    | I I I        | C C C   | C C C            | C C C    | C C C   |

1.5.3.—*Constantes químicas.*

De manera similar a lo hecho con caracteres organolépticos y propiedades físicas, se agrupan las llamadas constantes químicas, acidez libre (límite máximo tolerado), índice de acidez, índice de yodo e índice de saponificación, indicando en cada caso con idénticas letras la forma o lugar de procedencia del dato aportado.

|           |       |           | Acidez<br>libre | Índice<br>acidez | Índice<br>de Yodo | Índice de<br>saponificación |
|-----------|-------|-----------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------------------|
| M Lau PEG | 200   |           | 2,5 (d)         | 5 (d)            | 2 (c)             | 149-159 (d)                 |
|           |       |           |                 | 5 (c)            | 10 (d)            | 135-155 (c)                 |
| D " "     | 200   |           | 2,5 (d)         | 5 (d)            | 8 (d)             | 175-185 (d)                 |
|           |       |           |                 | 10 (c)           | 2 (c)             | 170-190 (c)                 |
| M " "     | 300   |           | —               | 5 (c)            | 2 (c)             | 105-125 (c)                 |
| D " "     | 300   |           | —               | 10 (c)           | 2 (c)             | 155-175 (c)                 |
| M " "     | 400   |           | 3% (b)          | 8,4 (b)          | 5 (b)             | 90-105 (b)                  |
|           |       |           | 2,5 (d)         | 5 (d)            | 8 (d)             | 90-100 (d)                  |
|           |       |           |                 | 5 (c)            | 2 (c)             | 88-108 (c)                  |
| D " "     | 400   |           | 3% (d)          | 6 (d)            | 8 (d)             | 130-140 (d)                 |
|           |       |           |                 | 10 (c)           | 2 (c)             | 125-145 (c)                 |
| M " "     | 600   |           | 3% (b)          | 8,4 (b)          | 5 (b)             | 60-75 (b)                   |
|           |       |           | 2,5 (d)         | 6 (d)            | 8 (d)             | 73-83 (d)                   |
|           |       |           |                 | 5 (c)            | 2 (c)             | 65-85 (c)                   |
| D " "     | 600   |           | —               | 10 (c)           | 2 (c)             | 107-127 (c)                 |
| M " "     | 1.000 |           | —               | 5 (c)            | 2 (c)             | 40-55 (c)                   |
| D " "     | 1.000 |           | —               | 10 (c)           | 2 (c)             | 70-85 (c)                   |
| M " "     | 1.540 | (*) 3 (d) | —               | 6 (d)            | 31-40 (d)         | 70-80 (d)                   |
| M " "     | 1.540 |           | —               | 5 (d)            | 2 (c)             | 28-40 (c)                   |
| D " "     | 1.540 |           | —               | 10 (c)           | 2 (c)             | 50-65 (c)                   |
| M " "     | 4.000 |           | —               | 5 (c)            | 2 (c)             | 10-25 (c)                   |
| D " "     | 4.000 |           | —               | 5 (c)            | 2 (c)             | 20-40 (c)                   |
| M " "     | 6.000 |           | —               | 5 (c)            | 2 (c)             | 7-15 (c)                    |
| D " "     | 6.000 |           | —               | 5 (c)            | 2 (c)             | 10-25 (c)                   |

(\*) El Diestearato no se incluye por no disponerse de datos.

|   |     |     | Acidez<br>libre | Indice<br>acidez | Indice<br>de Yodo | Indice de<br>saponificación |             |
|---|-----|-----|-----------------|------------------|-------------------|-----------------------------|-------------|
| M | Est | PEG | 200             | 2,5 (d)          | 5 (d)             | 5 (d)                       | 110-120 (d) |
|   |     |     |                 |                  | 5 (c)             | 4 (c)                       | 119-131 (c) |
| D | "   | "   | 200             | —                | 10 (c)            | 4 (c)                       | 139-159 (c) |
| M | "   | "   | 300             | 3% (b)           | 6 (b)             | 3 (b)                       | 103-117 (b) |
|   |     |     |                 |                  | 5 (d)             | 5 (d)                       | 100-110 (d) |
|   |     |     |                 |                  | 5 (c)             | 4 (c)                       | 91-111 (c)  |
| D | "   | "   | 300             | 5% (b)           | 10 (b)            | 3 (b)                       | 120-135 (b) |
|   |     |     |                 |                  | 10 (c)            | 4 (c)                       | 123-143 (c) |
| M | "   | "   | 400             | 3% (b)           | 6 (b)             | 3 (b)                       | 90-105 (b)  |
|   |     |     |                 | 5% (d)           | 10 (d)            | 4 (d)                       | 85-95 (d)   |
|   |     |     |                 | 1 (g)            | 5 (c)             | 3 (g)                       | 76-96 (c)   |
|   |     |     |                 |                  | 1 (g)             | 4 (c)                       | 85 (g)      |
| D | "   | "   | 400             | 5 (d)            | 10 (d)            | 4 (d)                       | 130-130 (d) |
|   |     |     |                 | 1 (g)            | 10 (c)            | 4 (c)                       | 109-129 (c) |
|   |     |     |                 |                  | 1 (g)             | 3 (g)                       | 114 (g)     |
| M | "   | "   | 600             | 3% (b)           | 6 (b)             | 3 (b, d)                    | 80-95 (b)   |
|   |     |     |                 | 5 (d)            | 10 (d)            | 4 (c)                       | 68-75 (d)   |
|   |     |     |                 |                  | 5 (c)             |                             | 59-79 (c)   |
| D | "   | "   | 600             | 5 (d)            | 10 (d)            | 5 (d)                       | 91-111 (c)  |
|   |     |     |                 |                  | 10 (c)            | 4 (c)                       | 102-110 (d) |
| M | "   | "   | 1.000           | 3% (b)           | 6 (b)             | 3 (b)                       | 45-60 (b)   |
|   |     |     |                 | 3,5 (d)          | 7 (d)             | 2 (d)                       | 45-52 (d)   |
|   |     |     |                 |                  | 5 (c)             | 4 (c)                       | 38-50 (c)   |
| D | "   | "   | 1.000           | —                | 10 (c)            | 4 (c)                       | 65-75 (c)   |
| M | "   | "   | 1.540           | 3% (b)           | 6 (b)             | 3 (b)                       | 30-45 (b)   |
|   |     |     |                 |                  | 5 (c)             | 4 (c)                       | 25-40 (c)   |
| D | "   | "   | 1.540           | —                | 10 (c)            | 4 (c)                       | 47-60 (c)   |
| M | "   | "   | 4.000           | —                | 5 (c)             | 4 (c)                       | 10-25 (c)   |
| D | "   | "   | 4.000           | —                | 5 (c)             | 4 (c)                       | 20-35 (c)   |
| M | "   | "   | 6.000           | —                | 5 (c)             | 4 (c)                       | 7-25 (c)    |
| D | "   | "   | 6.000           | —                | 5 (c)             | 4 (c)                       | 12-22 (c)   |

|       |     | Acidez<br>libre | Indice<br>acidez | Indice<br>de Yodo | Indice de<br>saponificación |             |
|-------|-----|-----------------|------------------|-------------------|-----------------------------|-------------|
| M; 01 | PEG | 200             | —                | 5 (c)             | 51 (c)                      | 112-122 (c) |
| D     | " " | 200             | —                | 10 (c)            | 71 (c)                      | 139-159 (c) |
| M     | " " | 300             | 1% (b)           | 2 (b)             | 46 (c)                      | 125-140 (b) |
|       |     |                 |                  | 5 (c)             |                             | 90-110 (c)  |
| D     | " " | 300             | 4% (b)           | 10 (c)            | 18-22 (b)                   | 125-140 (b) |
|       |     |                 |                  | 8 (b)             | 61 (c)                      | 123-143 (c) |
| M     | " " | 400             | 2,5 (d)          | 5 (d)             | 31-40 (d)                   | 88-96 (d)   |
|       |     |                 |                  | 5 (c)             | 40 (c)                      | 77-97 (c)   |
| D     | " " | 400             | 5 (d)            | 10 (d)            | 45-50 (d)                   | 123-130 (d) |
|       |     |                 |                  | 10 (c)            | 56 (c)                      | 111-131 (c) |
| M     | " " | 600             | —                | 5 (c)             | 31 (c)                      | 60-80 (c)   |
| D     | " " | 600             | —                | 10 (c)            | 46 (c)                      | 91-111 (c)  |
| M     | " " | 1.000           | —                | 5 (c)             | 22 (c)                      | 40-55 (c)   |
| D     | " " | 1.000           | —                | 10 (c)            | 34 (c)                      | 65-80 (c)   |
| D     | " " | 1.540           | (*) 5 d)         | 10 (d)            | 60-75 (d)                   | 115-130 (d) |
| M     | " " | 1.540           | —                | 5 (c)             | 25 (c)                      | 26-41 (c)   |
| D     | " " | 1.540           | —                | 10 (c)            | 25 (c)                      | 45-59 (c)   |
| M     | " " | 4.000           | —                | 5 (c)             | 7 (c)                       | 10-25 (c)   |
| D     | " " | 4.000           | 5 (d)            | 10 (d)            | 16 (d)                      | 25-35 (d)   |
|       |     |                 |                  | 5 (c)             | 12 (c)                      | 24-37 (c)   |
| M     | " " | 6.000           | —                | 5 (c)             | 5 (c)                       | 7-20 (c)    |
| D     | " " | 6.000           | —                | 5 (c)             | 8 (c)                       | 13-22 (c)   |

(\*) El Monoestearato no se incluye por no disponerse de datos.

#### 1.6. INTERACCIONES DE LOS ESTERES DE POLIETILENGLICOL CON OTRAS SUSTANCIAS

Se han descrito por algunos autores ciertas interacciones e incompatibilidades que, someramente, reseñamos.

En 1957, CHAKRAVARTY, LACH y BLANG (42) indicaban la posibilidad de formación de complejos entre algunas sustancias de carácter fenólico y el polyoxil 40 stearate, lo que acarrea un reblandecimiento del excipiente que lo contiene. Igualmente mencionaban las incompatibilidades citadas por FERNELL, SCHERMERHORN y STOKLOSA entre el polyoxil 40 stearate y el tanino, resorcinol y bálsamo del Perú, cuando aquél se utiliza como emulgente en la preparación de algunas lociones en las que intervienen cualquiera de las sustancias mencionadas. Sin embargo, en relación con la incompatibilidad entre el polyoxil 40 y el bálsamo del Perú, hay que señalar que OSLET (43) considera totalmente compatible dicha sustancia con excipientes preparados con tensioactivos no iónicos, entre los cuales se encuentra, indudablemente, el emulgente mencionado.

Respecto a los estearatos de PEG en general, MERZ (44) se expresa en igual sentido que CHAKRAVARTY y cols. para el polyoxil 40 y el fenol, es decir, que este



tipo de emulgente es incompatible con sustancias que posean grupos genólicos en su molécula, indicando que tal incompatibilidad se debe a la formación de ozóninos.

EVANS (45) afirma que los detergentes (sic) no iónicos inactivan los diversos antisépticos de la familia de los parabenes sin que se haya determinado las causas de tal inactivación, pero sí la formación de complejos entre el antiséptico y el detergente. Sugiere que la solubilización del antiséptico tiene lugar en las micelas no iónicas, resultando probablemente de ello la disminución de la actividad bactericida, al igual que sucede con el fenol en presencia de las micelas de soluciones jabonosas. En el mismo lugar se afirma que la acción recíproca entre el ácido (p-hidroxibenzoico) y el detergente para la formación del complejo, no ha resultado ser importante, sugiriendo que la argumentación contra la interacción específica, aplicada a otros antisépticos, debe ser generalizada en presencia de los detergentes no iónicos.

Sin embargo, parece hacer excepción a lo anteriormente expuesto, el dilaurato de PEG 1.000, según puede deducirse del trabajo de TAUB, HART y KASSIMIR (46) en el que recomienda dicho ester para la preparación de pomadas bactericidas.

Asimismo ZOPF (47), recomienda los ésteres de PEG para la preparación de pomadas con fenol, azufre, bálsamo del Perú, ictiol, etc.

Volviendo nuevamente al estudio de las interacciones entre los tensioactivos no iónicos y otras sustancias no puede por menos de mencionarse la que a tal respecto sugieren KABADI y HAMMARLUND (48). En su trabajo indican que, aunque se han realizado estudios sobre la interacción de ciertos fenoles con macromoléculas no iónicas, no se ha prestado mucha atención a la posible desaparición de las propiedades estabilizantes de los polímeros en sí cuando están combinados con ciertos fenoles. Asimismo afirman que efectuadas valoraciones turbidimétricas y fotométricas para estudiar las interacciones de ciertas sustancias, entre las que se cuentan los monoestearatos de PEG, con el ácido tánico, llegan a la conclusión de que debe tenerse muy en cuenta la fuerte interacción de este ácido con polímeros hidrófilos no iónicos así como su posible influencia sobre la estabilidad de distintos productos farmacéuticos en los que intervengan simultáneamente dicho ácido y los citados polímeros. Confirma también lo expuesto, el hecho de que OSLET se exprese en igual forma (43).

Finalmente, queremos apuntar también la posibilidad de unión que, según HURWITZ (49), presentan los tensioactivos no iónicos con ciertos electrólitos orgánicos. Señala la posibilidad de unión de algunos cationes como la clorpromacina prometazina, tetracaina y metilrosanilina y de los aniones naftalen-sulfonato y anaranjado de metilo con el tensioactivo no iónico Polisorbato 80. Parece lógico suponer que lo que sucede con un derivado del sorbitano, ocurra con los ésteres de PEG, no sólo por su carácter no iónico, sino también por el relativo parentesco químico entre ellos. Respecto al Polisorbato, se indica entre las conclusiones, que puede tener una influencia considerable sobre la estabilidad y disponibilidad de la droga iónica en las preparaciones farmacéuticas.

Cabe también mencionar la interacción determinada por algunos gérmenes y hongos sobre las dispersiones al 1 y 5 por ciento preparadas con el polyoxil 49

estearato señaladas por BARR y TICE (50), quienes indican que el *Pseudomonas aeruginosa*, determina una hidrólisis del éster acarreado, en consecuencia, la pérdida de las propiedades emulsificantes del mismo y con ello la ruptura del sistema.

En igual sentido puede influir las sustancias que confieren reacción ácida o alcalina al medio, siendo especialmente sensibles a las modificaciones de pH, los monoestearatos de PEG.

JOHNSON y THOMAS (51) apuntan la posibilidad de reducción de la actividad bactericida de los derivados de amonio cuaternario por los tensioactivos de iónicos.

KRAVCHENKO y cols. (52) señalan que la adición de tensioactivos no iónicos a tensioactivos catiónicos, origina efectos sinérgicos respecto a distintas propiedades de los mismos.

### 1.7.—ENSAYOS DE IDENTIFICACION

En este apartado solo se incluirán los ensayos o reacciones que pueden servir para identificar los ésteres de PEG, no las constantes físicas o químicas que fueron ya objeto de atención en anterior apartado.

Se exponen en primer lugar los que las distintas farmacopeas señalan para los ésteres que incluyen, a continuación los propuestos para algunos ésteres no oficinales y finalmente las recomendadas para los ésteres de PEG en general.

En el CODEX FRANCES (31) y para el *monoestearato de PEG 300*, se propone el siguiente ensayo general, que practica disponiendo una pequeña cantidad de la muestra en una tira de papel de filtro sobre la que se vierten unas gotas de solución acética de yodobismutato potásico (R). Debe producirse una coloración rojo anaranjada.

Describe a continuación, y con igual fin, el siguiente ensayo:

Saponifica 1 g de estearato de PEG 300 con 15 ml de potasa alcohólica N calentando a reflujo durante 1 hora, enfria y adiciona 25 ml de agua. Acidula con 2 ml de ácido clorhídrico (R) y concentra por evaporación hasta la mitad de volumen. Separa, por decantación, los ácidos grasos y la fase acuosa la concentra hasta 10 ml. Esta solución la denomina solución S, con la que efectúa a continuación una cromatografía ascendente a 20°, siguiendo la técnica que describe en los Métodos Generales de Análisis, utilizando como disolvente butanol acético (R). Deposita sobre el papel 15 y 20 microlitros de solución S diluida al 1/10 y después 5 y 10 microlitros de una solución acuosa al 1 por ciento de polioxietilenglicol 300 puro. Al cabo de 18 horas el desplazamiento del frente es aproximadamente de 25 25 cm. más o menos 3 cm. Se saca el papel de la cubeta, se deja secar al aire y se revela regando ligeramente mediante nebulizador con solución acética de yodobismutato potásico. Aparece una mancha roja oscura sobre fondo amarillo pálido. Las manchas obtenidas con la solución testigo y con la solución S, deben encontrarse en el mismo nivel.

La D.A.B.-7 (L6) propone para el *monoestearato de PEG 400* el siguiente ensayo: Tomar uno o dos gramos de sustancia y calentarlos con II o III gotas de ácido sulfúrico. Los vapores que se desprenden recogerlos sobre solución de protocloruro de mercurio. Debe formarse, al poco tiempo, un precipitado blanco.

KERN y cols. (25) recomienda para el mismo éster la reacción del dioxano.

La *Farmacopea Austriaca* (13) incluye, además del ensayo consignado por la *Farmacopea Alemana*, otro que consiste en la determinación del intervalo de fusión del ácido graso, previa separación por la técnica que allí se describe. Dicho intervalo debe estar comprendido entre 53 y 69 grados centígrados.

Por lo que respecta al otro éster oficial, *estearato de PEG 1540*, la *U.S.P. XVII* (20) inserta los dos ensayos que siguen:

1) A 185 g se añaden 250 ml de ácido clorhídrico N y 100 ml de agua, hirviéndose la mezcla hasta que se separan los ácidos grasos en forma de capa transparente. Se deja enfriar la solución, se separan los ácidos grasos solidificados y se trasladan a un frasco seco. Se funden y filtran en un vaso seco todo en caliente. Se deseca a 100° durante 20 minutos. La temperatura de solidificación no debe ser inferior a 53° y el índice de yodo no mayor de 4.

2) A una décima parte de la solución alcohólica obtenida en la prueba de saponificación se le añaden 300 ml de agua y unas gotas de solución de fenolftaleína (R) y se neutraliza con clorhídrico 2N. Se filtra y al filtrado se añade 1 ml de solución de yodo reactivo: Se forma un precipitado naranja que rápidamente pasa a negro.

La *Farmacopea Brasileña* (26) en su artículo monográfico, exige los dos siguientes caracteres.

a) El punto de solidificación de la mezcla de ácidos grasos obtenidos según se describe en el apartado correspondiente, no debe ser superior a 53°.

b) El índice de saponificación no debe ser inferior a 25 ni superior a 35.

Por lo que respecta a los demás Códigos en que aparece monografía, no incluyen ninguna reacción de identificación. Algunas enciclopedias y formularios farmacéuticos citan reacciones de identificación. Tal sucede con la "*Enciclopedia Farmacéutica*" (30) o con la "*Farmacia Práctica de REMINGTON*" (23).

En la primera se consigna la siguiente técnica:

Calentar a 150° 75 ml de solución de potasa en glicerina al 25° P/V. Añadir 50 ml de monoestearato de polioxi-etileno fundido y filtrado y calentar durante 15 minutos con frecuente agitación, cuidando de mantener la temperatura a 150°. Cuando la saponificación es completa, verter la mezcla sobre 500 ml de agua recientemente hervida y a continuación añadir lentamente 50 ml de mezcla de un volumen de ácido sulfúrico y 3 volúmenes de agua y calentar la solución agitando constantemente, hasta que los ácidos grasos se separan en capa transparente. Lavar los ácidos con agua hirviendo hasta eliminar la acidez de las aguas de lavado, recogerlos en un vasito y calentar en b. m. hasta eliminar toda el agua, de manera que la capa ácida quede totalmente transparente. Filtrar en caliente y calentar a 110° durante 20 minutos. La temperatura de solidificación de la mezcla de ácidos debe ser superior a 53° C.

Por su parte, la "*Farmacopea Práctica de REMINGTON*" indica que la temperatura de solidificación del conjunto de ácidos grasos secos obtenidos del éster, no ha de ser inferior a 53° C.

Como puede observarse, la prueba que resulta común en la mayor parte de textos consultados es la correspondiente al punto de solidificación de los ácidos grasos, que oscila alrededor de los 53° C.

Para ésteres no oficinales, BROWN y HAYES (32) describen una técnica colorimétrica para el monooleato de PEG. En ella se afirma que el monooleato de PEG forma, en ciertas condiciones, un complejo azul con el cobalto-tiocianato amónico. El complejo que se forma se extrae con cloroformo para, posteriormente, determinar la densidad óptica de la solución clorofórmica obtenida a 318,5 y 620 milimicras. Afirman que el método es aplicable para cantidades inferiores a 1 g por litro, incluso en presencia de otros ésteres de PEG de pesos moleculares menos elevados. El reactivo a emplear en dicha determinación se prepara a partir de nitrato de cobalto y sulfocianuro amónico.

Por último, para los ésteres de PEG en general, SPRINGER y LANG (53) afirman que los de peso molecular comprendido entre 200 y 20.000 y sus derivados (ésteres con ácidos grasos y éteres) se comportan en presencia de sales metales pesados, especialmente iones Bario, como cationes de polioxonio y dan precipitados estables de color rosa con la sal de Reinecke en el intervalo de pH 1-10. También afirman que los PEG de peso molecular elevado (desde 1.000, correspondiendo a un grado de polimerización 2 o mayor) son susceptibles de precipitar con cationes de carácter alcalino como el potasio y sodio, formando reineckatos en presencia de protones, de forma que es posible separar mezclas de PEG líquidos de bajo peso molecular y sólidos de peso molecular alto, del tipo de las que suelen presentarse en pomadas.

Independientemente de los análisis o ensayos de tipo químico descritos, existen otros, propuestos por LORANT (54) de carácter derivatográfico y que son aplicables, según dicho autor, a los ésteres objeto de estudio.

A este respecto, BOROS y LORANT (55) en 1963 y para los alquilsulfonatos y alquilarilsulfonatos aplicaban determinaciones derivativas informando sobre sus afortunados ensayos para analizar dichas sustancias, mediante un sistema térmico. La técnica que en dicha publicación se emplea y describe es la de PAULIK-PAULIK y ERDEY. Se señala que por efecto del calor se producen en los compuestos transformaciones químicas y físicas que van acompañadas de absorción o emisión de calor y a menudo también, de variaciones de peso. El aparato destinado a registrar los cambios de tonalidad térmica y peso se denomina derivatógrafo y al conjunto de curvas que obtiene, derivatogramas. Describe los elementos que constituyen el aparato señalando, finalmente, que con él pueden obtenerse las curvas T (de temperatura), TG (correspondiente a variación de peso), DTA (correspondiente a variación de "Entalpía") y DTG (velocidad de cambio de peso) y que corresponde a la derivada de la curva base termogravimétrica.

LORANT, aplica dichos ensayos a una serie de sustancias de carácter graso y también a los ésteres grasos de PEG. Sus resultados se incluyen en varias publicaciones (54, 56, 57, 58, 59), siendo la primera la que incluye los análisis derivatográficos correspondientes a los ésteres de PEG. El éster que ensaya es un estearato de PEG 400 (Hostaphat 340"). El derivatograma lo obtiene pesando aproximadamente 0,2 g de muestra, y calentándola hasta 600° con una velocidad de calentamiento de 6° por minuto. Se incluyen los resultados obtenidos, aceptando que el desdoblamiento de la molécula comienza en la parte libre de la cadena PEG y finaliza en la cadena de ácido esteárico.

## 1.8.—APLICACIONES DE LOS ÉSTERES DE PEG

El campo de aplicación de los ésteres de PEG es muy amplio, como puede comprobarse en los cuadros que a continuación se transcriben, tomados de un folleto publicado por la Kessler Chemicals (\*).

Algún término, como el de "Cutting-oil", no tiene una traducción castellana concreta y se ha incluido en el cuadro como "Aceites lubricantes" de acuerdo con el concepto que para dicho término señala la Union Carbide International Company (\*\*), que lo aplica a los aceites lubricantes "solubles"; estos pueden considerarse como emulsiones de agua en aceite en los que la fase acuosa actúa refrescando y la oleosa lubricando. Se señala también que, en general, la dispersión puede conseguirse con monoetanol o trietanolamina, así como por los agentes objeto de estudio.

En los cuadros se han "castellanizado" también algunas de las iniciales correspondientes a las aplicaciones de los ésteres de PEG, quedando como a continuación se indica:

| <i>Inicial y término original</i> | <i>Inicial y término adoptado</i> |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| E = Emulsifier                    | E = Emulgente                     |
| O = Opacifier                     | O = Opacificante                  |
| L = Lubricant                     | L = Lubricante                    |
| W = Wetting Agent                 | H = Humectante                    |
| G = Grinding Aid                  | C = Coadyuvante pulverización     |
| S = Softener                      | A = Ablandador                    |
| S = Solvent                       | D = Disolvente                    |
| P = Plasticizer                   | P = Plastificante                 |

Conviene destacar algunas de las aplicaciones señaladas en los cuadros, insistiendo sobre determinados ésteres y aplicaciones en razón a una mayor utilización de los mismos en los distintos ramos de la industria, haciéndolo muy especialmente sobre aquellos ésteres y aplicaciones que afecten más directamente a las industrias farmacéuticas y dermofarmacéuticas.

RAWLINS (60) recomienda el empleo de los estearatos de PEG, desde el 200 al 1.250 (SIC) para dispersar las vitaminas A y E.

El monooleato de PEG 400 y los monolauratos de PEG 400, 600 y 1.500, son propuestos por LERNER para emulsionar D.D.T. (61).

Para la elaboración de pomadas que contengan bactericidas, se aconsejan por TAUB y col. (46) el empleo del dilaurato de PEG 1.000; el dilaurato y diestearato de PEG 400 para aquellas que contengan bacitracina y otros antibióticos (62) (63). En las que intervengan azufre, bálsamo del Perú o ictiol ZOPF (47) recomienda el uso del monoestearato de PEG 400.

(\*) "Product List Kessler Chemicals: Esters for Industry" (1162). Kessler Chemicals Division. Amour Industrial Chemical Company State Road and Cottman Avenue. Philadelphia 35, Pennsylvania.

(\*\*) "Emulsions and Detergents". Union Carbide International Company. 4186.E.

En la preparación de lociones a base de óxido de zinc se preconiza el empleo del monoestearato de PEG 400 (64, 65, 66). La mezcla de este con el estearato de PEG 1.500 actúa en el mismo sentido (61).

JAGGAR y ZOPF (66) aconsejan el empleo de los estearatos de PEG en la preparación de suspensiones. En el mismo sentido se expresan LYNCH y DAoust (67) que al referirse a los tensioactivos no iónicos disponibles afirman que constituyen un progreso en la formulación de suspensiones farmacéuticas, afirmando que a medida que nuestros conocimientos básicos sobre estos sistemas progresan, es de esperar que la advertencia familiar de "Agítese antes de usarlo", pueda ser suprimida.

A pesar de lo anteriormente dicho, no puede olvidarse que JAGGAR y ZOPF (66) al referirse a los estearatos de polietilenglicol, de los que ensayan seis, afirman que cuando la fase dispersante es alcohol o líquidos hidroalcohólicos, aquellos no actúan bien por su excesiva solubilidad.

GOODHART y MARTIN (68) señalan la solubilización que los estearatos de PEG determinan de los derivados del ácido benzoico y KGAWAN (69) hace referencia a la influencia que sobre la solubilidad de la sulfanilamida tienen los compuestos no iónicos que nos ocupan.

LOESER y STUMER (70) recomiendan también los ésteres de PEG como disolventes de isótopos radioactivos.

Según OKABAYASHI (71) algunos ésteres de PEG son capaces de determinar un incremento de la actividad bactericida de ciertos fungicidas del tipo de los derivados del ácido p-hidroxibenzoico. Pero no sólo son capaces de incrementar la actividad fungicida, sino que a algunos se les atribuyen propiedades fungicidas propias, como sucede con el monolaurato de PEG 400 según afirman BIRCUBAUN y cols. (72).

Como excelentes auxiliares en la preparación de comprimidos, MATSUMURA, COSGROVE y GUTH (73) aconsejan el empleo de los estearatos de PEG y como excipiente de supositorios GROSS y BECKER (74) preconizan el empleo del PEG 30 estearato en razón a su nula toxicidad, a su solubilidad en agua y a que carece de poder irritante.

ARNBORGER (75) señala que los ésteres de PEG pueden actuar bien como agentes de limpieza de ampollas, particularmente cuando son asociados a los polifosfatos.

Por último, como agentes de limpieza del algodón, BARKER (76) recomienda los PEG "Tallölfettsaurerester" (\*).

En la industria de cosméticos se emplea el estearato de PEG 1.500 para la elaboración de cremas de afeitar (61) y el monolaurato de PEG 1.000 como emulgente para perfumes y esencias (78).

En la industria de la alimentación también tienen aplicación estas sustancias. En efecto, los ésteres de PEG en general, se recomiendan para la elaboración de galletas y frutas escarchadas (79). Como emulgentes para la fabricación de postres de gelatina, pudding, pasteles y helados (78). En baños y cremas para adornos (82) confiriendo a los helados, según BROWN (81), VALKO (79) y PRATT (82), consistencia y solidez adecuada.

(\*) Por Tall-Oil entiende LEVIT (77) una mezcla de ácidos grasos vegetales derivados resínicos.

Particularmente se cita por EDELMAN y cols. (83) y por FAVOR (84) el monoestearato de PEG 400, para retrasar el envejecimiento del pan, por impedir un excesivo endurecimiento de la corteza y por GRIFFIN (85) para evitar el envejecimiento de féculas fritas.

Los estearatos 400 y 1.000, se emplean para preparar cubiertas de chocolate (86). Impiden la adherencia de la envoltura y le confieren untuosidad al tacto. Según CROSS (87) son capaces también de evitar la llamada "Transpiración del chocolate".

Finalmente, en la industria de cueros y como impermeabilizantes, se utilizan los monoésteres de PEG asociados a jabones metálicos, como agentes de dispersión (88, 89). Como desengrasantes de pieles y cueros se pueden emplear el oleato y estearato de PEG 200 (90).

Como resumen de lo anteriormente expuesto y como normas generales para el empleo de estas sustancias en cosmética, RUEMELE (11) recomienda la incorporación de algo de jabón a las emulsiones preparadas con ellos, ya que aumentan la consistencia y estabilidad de las mismas, sin que la modificación de pH perjudique la formación de la emulsión. Asimismo recomienda con preferencia los estearatos por su poder espesante, blancura y resistencia al enranciamiento. También afirma que pueden emplearse asociados con alcohol libre (opinión esta que difiere de la de JAGGAR y ZOPF ya mencionados sostiene). Son también susceptibles de ser incorporados a fórmulas muy complejas y pueden prepararse con ellos suspensiones acuosas, propiedad ésta muy interesante por cuanto permite el empleo de materias colorante insolubles en agua en las fórmulas. De los lauratos de PEG afirma que actúan como humectantes.

### APLICACIONES

|         |     |     | Cosméticos | Plásticos | Caucho | Textil cuero | Farmacia | Pintura | Agentes limpieza | Papel | Tinta de imprenta | Aceites lubricantes | Insecticidas |
|---------|-----|-----|------------|-----------|--------|--------------|----------|---------|------------------|-------|-------------------|---------------------|--------------|
| M. Lau. | PEG | 200 |            | H         |        | L            |          | C       |                  |       | C                 |                     |              |
| D.      | "   | "   |            |           |        | L            |          | C       |                  |       | C                 |                     |              |
| M.      | "   | "   | E          | H         |        | EL           | E        | C       | E                |       | DC                |                     |              |
| D.      | "   | "   | E          |           |        | EL           | E        | C       | E                |       | DC                | E                   | E            |
| M.      | "   | "   | E          |           | H      | HL           | E        | E       | EH               | H     | D                 | H                   |              |
| D.      | "   | "   | E          |           | P      | EL           | E        |         | E                |       | D                 | E                   | E            |
| M.      | "   | "   | E          |           | H      | HL           | E        | H       | E                | HA    | D                 |                     | H            |
| D.      | "   | "   | E          |           | H      | EL           | E        | H       | E                | HA    |                   | E                   | I            |
| M.      | "   | "   |            |           | H      | LH           |          | H       | H                |       |                   |                     |              |
| D.      | "   | "   |            |           | H      | LH           |          | H       | H                |       |                   |                     |              |
| M.      | "   | "   |            |           |        | LH           |          | H       | H                |       |                   |                     |              |
| D.      | "   | "   |            |           |        | LH           |          | H       | H                |       |                   |                     |              |
| M.      | "   | "   |            |           |        | H            |          |         |                  |       |                   |                     |              |
| D.      | "   | "   |            |           |        | H            |          |         |                  |       |                   |                     |              |
| M.      | "   | "   |            |           |        | H            |          |         |                  |       |                   |                     |              |
| D.      | "   | "   |            |           |        | H            |          |         |                  |       |                   |                     |              |

APLICACIONES

|             |       |
|-------------|-------|
| M. Est. PEG | 200   |
| D. " "      | 200   |
| M. " "      | 300   |
| D. " "      | 300   |
| M. " "      | 400   |
| D. " "      | 400   |
| M. " "      | 600   |
| D. " "      | 600   |
| M. " "      | 1.000 |
| D. " "      | 1.000 |
| M. " "      | 1.540 |
| D. " "      | 1.540 |
| M. " "      | 4.000 |
| D. " "      | 4.000 |
| M. " "      | 6.000 |
| D. " "      | 6.000 |

|  | Cosméticos | Textil cuero | Farmacia | Agentes limpieza | Papel |
|--|------------|--------------|----------|------------------|-------|
|  |            | L            |          |                  |       |
|  |            | LT           |          |                  |       |
|  | EO         | EL           | EO       | E                | A     |
|  | EO         | EL           | EO       | E                | A     |
|  | EO         | EL           | EO       | E                | A     |
|  | EO         | EL           | EO       | E                | A     |
|  | EO         | EL           | EO       | E                | A     |
|  | E          | EL           | E        | E                | A     |
|  | E          | EL           | E        | E                | A     |
|  | E          | EL           | E        | E                | E     |
|  |            | EL           | E        | E                |       |
|  |            | HL           |          |                  |       |
|  |            | HL           |          |                  |       |
|  |            | HL           |          |                  |       |
|  |            | HL           |          |                  |       |

APLICACIONES

|            |       |
|------------|-------|
| M. OL. PEG | 200   |
| D. " "     | 200   |
| M. " "     | 300   |
| D. " "     | 300   |
| M. " "     | 400   |
| D. " "     | 400   |
| M. " "     | 600   |
| D. " "     | 600   |
| M. " "     | 1.000 |
| D. " "     | 1.000 |
| M. " "     | 1.540 |
| D. " "     | 1.540 |
| M. " "     | 4.000 |
| D. " "     | 4.000 |
| M. " "     | 6.000 |
| D. " "     | 6.000 |

|  | Cosméticos | Plásticos | Textil cuero | Farmacia | Pinturas | Agentes limpieza | Tinta de imprenta | Aceites lubricantes | Insecticidas |
|--|------------|-----------|--------------|----------|----------|------------------|-------------------|---------------------|--------------|
|  |            |           | L            |          | C        |                  | C                 |                     |              |
|  |            |           | L            |          | C        |                  | C                 |                     |              |
|  | E          |           | EL           | E        | C        | E                | C                 | E                   | E            |
|  | E          |           | EL           | E        | EC       | E                | E                 | E                   | E            |
|  | E          |           | EL           | E        | E        | E                | E                 | E                   | E            |
|  | E          |           | EL           | E        | E        | E                | E                 | E                   | E            |
|  | E          | E         | EL           | E        | E        | EH               | E                 | E                   | E            |
|  | E          | E         | EL           | E        | E        | E                | E                 | E                   | E            |
|  | E          |           | EL           | E        | E        | E                | E                 | E                   |              |
|  | E          |           | EL           | E        | E        | EH               | E                 | E                   |              |
|  | E          |           | EL           | E        | E        | E                | E                 | E                   |              |
|  |            |           | HL           |          |          |                  |                   |                     |              |
|  |            |           | HL           |          |          |                  |                   |                     |              |
|  |            |           | HL           |          |          |                  |                   |                     |              |
|  |            |           | HL           |          |          |                  |                   |                     |              |



## BIBLIOGRAFIA

- 1.—SCHNEIDER, R.: Fette-Seifen Anstrichmittel. 56, 549 (1956).
- 2.—DOLLINGER, J.: Soap Sanit. Chemicals. 25, 37 (1949).
- 3.—WOOD, G. W.: Mfg Chemists. 20, 424 (1949).
- 4.—DADACHANJLI, C. J.: Indian Textile J. 63, 100 (1952).
- 5.—MARTIN, B. K.: Recherches. 5, 56 (1955).
- 6.—GATTEFOSSE, S.F.P.A.: Notice 01. 0030 (1962).
- 7.—SFIRAS, J.: Recherches. 5, 61 (1955).
- 8.—BOURDET, E.: Prod. Pharmac. 6. 405 (1956).
- 9.—TICE, L. F.: El Farmacéutico. 33, 11 (1957).
- 10.—ALLEN, B. F.: Maryland Pharm. 37, 532 (1962).
- 11.—RUEMELE, T.: Seifen- öle-Fette-Wachse. 84, 37 (1958).
- 12.—WALTON, L. L.: Amer. Perfumer. 77, 41 (1962).
- 13.—Osterreichisches Arzneibuch-9, Wien 1960, pág. 1217.
- 14.—Pharmacopea Helvética V., Suppl. III. Berne 1961, pág. 38.12.15.
- 15.—Deutsches Arzneibuch-6, Suppl. III, Hamburg-Berlin-Bonn 1959, pág. 183.
- 16.—Deutsches Arzneibuch-7, Stuttgart 1968, pág. 815.
- 17.—Farmacopea de los Estados Unidos de América XIV, Ed. Castellana.
- 18.—“Epitome of the Pharmacopoeia and National Formulary, XII, J. B. Lippincott Company. Philadelphia-Montreal 1955, pág. 207.
- 19.—The United States Pharmacopeia XVI, Easton 1960, pág. 558.
- 20.—The United States Pharmacopeia XVII, Easton 1965, pág. 488.
- 21.—“The Extra Pharmacopoeia: Martindale”, 25th Ed., Pharmaceutical Press London 1967, pág. 734.
- 22.—COOK, E. F. y MARTIN, E. W.: “Farmacia Práctica de Remington”, 2.ª Ed. Castellana, Uteha, México 1953, pág. 582.
- 23.—MARTIN, E. W. y cols.: “Farmacia Práctica de Remington”, 2.ª Ed. Castellana, Uteha, México 1965, pág. 1451.
- 24.—MÜNZEL, K., BÜCHI, J. y SCHULTZ, O. E.: “Galenisches Praktikum”, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M.B.H., Stuttgart 1969, pág. 367.
- 25.—KERN, W., SALZMAN, O. y SCHÖLLER, C.: Pharm. Ind. 17, 370 (1955).
- 26.—Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil, 2.ª Ed., Sao Paulo 1959, pág. 395.
- 27.—Op. cit. en (21), pág. 734.
- 28.—The Pharmacopoeia of Japan VII, English Ed., Tokyo 1963, pág. 479.
- 29.—OSOL, A. y FARRAR, G. E.: “The Dispensatory of the United States of America”, 25th Ed., Lippincott J. B. Company. Philadelphia-Montreal 1955, página 1087.
- 30.—Del Pozo, A. y GASTON, E.: “Enciclopedia Farmacéutica”, Ed. Científico-Médica, Barcelona 1962, pág. 703.
- 31.—Pharmacopée Française VIII, Paris 1965, pág. 833.
- 32.—BROWN, E. G. y HAYES, T. J.: Pharm. Belg. 38, 209 (1956).
- 33.—THIERS, H.: “Les Comestiques”. Masson, Paris 1962, pág. 56.
- 34.—Op. cit. en (33), pág. 89.
- 35.—GATTEFOSSE, S.F.P.A. Notice OL. 0526. 2.ª Ed.
- 36.—CARRIERE, G.: Amer. Perfumer. 79, 27 (1964).
- 37.—SCHMITZ, B.: Informationsdienst, (1/2) 11 (1960).
- 38.—Op. cit. en (33), pág. 55.
- 39.—SFIRAS, J. y DEMEILLIERS, A.: Recherches. 9, 64 (1959).
- 40.—Op. cit. en (24), pág. 620.
- 41.—“Guide to the Use of Atlas Surfactans and sorbitol in Pharmaceutical Products”, CD-972-15M-1-58.
- 42.—CHAKRAVARTY, D., LACH, J. L. y BLANG, S. M.: Drugs Standards. 25, 137 (1957)
- 43.—OSLET, J.: J. Pharm. Belg. 18, 121 (1963).
- 44.—MERZ, W.: Fette-Seifen Anstrichmittel. 64, 845 (1962).
- 45.—EVANS, W. P.: J. Pharm. Pharmacol. 16, 232 (1964).
- 46.—TAUB, A., HART, F. y KASSIMIR, S. T.: J. Amer. Pharmac. Assoc. Sc. Ed. 43, 178 (1954).

- 47.—ZOPF, L. C.: *J. Amer. Pharmac. Assoc., Pr. Ed.*, 10, 214 (1949)
- 48.—KABADI, B. N. y HAMMARLUND, E. R.: *J. Pharm. Sci.* 55, 1069 (1966).
- 49.—HURWITZ, A. R.: *J. Pharm. Sci.* 52, 893 (1963).
- 50.—BARR, M. y TICE, L. F.: *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.* 46, 442 (1957).
- 51.—JOHNSON, C. A. y THOMAS, J. A.: *Pharm. J.*, 175, 51 (1955).
- 52.—KRAVCHENKO, I. I. y cols.: *Vses. Soveshch, po Sintetich Shebekino.* 411 (1965). Ref.: *Op. cit. en (1)*.
- 53.—SPRINGER, R. y LANG, C.: *Arch. Pharm.* 299, 841 (1966).
- 54.—LORANT, B.: *Seifen-öle-Fette-Wachse.* 92, 57 (1966).
- 55.—BOROS, M. y LORANT, B.: *Seifen-öle-Fette-Wachse.* 89, 531 (1963).
- 56.—LORANT, B. y BOROS, M.: *Seifen-öle-Fette-Wachse.* 90, 392 (1964).
- 57.—LORANT, B.: *Seifen-öle-Fette-Wachse.* 90, 781 (1964).
- 58.—LORANT, B.: *Seifen-öle-Fette-Wachse.* 90, 807 (1964).
- 59.—LORANT, B.: *Seifen-öle-Fette-Wachse.* 92, 25 (1966).
- 60.—RAWLINS, A. L. (Parke Davis Co.): *U.S.P.* 2541285 (1951).
- 61.—LERNER, L. L. (Consolidated Royal Chemical Co.): *U.S.P.* 2476609 (1949).
- 62.—JEFFRIES, S. F., NASH, H. A. y cols.: *J. Amer. Pharm. Assoc. Pr. Ed.* 13, 337 (1952).
- 63.—JEFFRIES, J.: (55)1'Allied Laboratorios Inc.): *U.S.P.* 2713019 (1955).
- 64.—NADKARNI, M. V. y ZOPF, L. C.: *J. Amer. Pharm. Assoc., Pr. Ed.* 9, 212 (1948).
- 65.—HOHMANN, J. R., BHATIA, V. N. y ZOPF, L. C.: *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.* 40, 406 (1951).
- 66.—JAGGAR, M. H. y ZOPF, L. C.: *J. Amer. Pharm. Assoc., Pr. Ed.* 14, 218 (1953).
- 67.—LYNCH, M. J. y DAoust, R. G.: *J. Amer. Pharm. Assoc., NS.* 4, 388 (1964).
- 68.—GOODHART, F. W. y MARTIN, A. N.: *J. Pharm. Sci.* 51, 50 (1952).
- 69.—KGAWAN, M. N.: *Scientia Pharm.* 32, 270 (1964).
- 70.—LOESER, A. y STÜRMER, E.: *Fette und Seifen.* 54, 87 (1952).
- 71.—OKABAYASHI, T.: *J. Fermentation Technol. (Japan).* 31, 292 (1953). Ref. *Op. cit. en (1)*.
- 72.—BIRCUMBAUM, L. A., NAIRN, J. G. y WALKER, G. C.: *Canadian Pharm. J.* 14, 378 (1958).
- 73.—MATSUMURA, K., COSGROVE, F. P. y GUTH, E. P.: *Drug Standard.* 23, 92 (1955).
- 74.—GROSS, H. M. y BECKER, Ch. H.: *J. Amer. Pharm. Assoc., Sc. Ed.*, 42, 498 (1953).
- 75.—ANRBORGER, K.: *Svensk Farm. Tidskr.* 57, 417 (1953).
- 76.—BARKER, G. E. (Atlas Powder Co.): *U.S.P.* 2469493 (1949).
- 77.—LEVIT, B.: *Glossary. Oils Detergents and Maintenance Specialties' Chemical Publishing Company, Inc.* N. Y. (1967).
- 78.—GRIFFIN, W. C. (Atlas Powder Co.): *U.S.P.* 2566410 (1951).
- 79.—VALKO, E. I. (E. F. Drews & Co. Inc.): *U.S.P.* 2606838 (1952).
- 80.—MELNICK, D. (Best Foods Inc.): *U.S.P.* 2598282 (1952).
- 81.—BROWN, K. R. (Atlas Powder Co.): *U.S.P.* 2602749 (1952).
- 82.—PRATT, C. D. (Atlas Powder Co.): *Food Technol.* 6, 425 (1952). Ref. *Op. cit. en (1)*.
- 83.—EDELMAN, E. C., CATHCAR, W. H. y BERQUIST, C. B.: *Cereal Chem.* 27, 1 (1950). *Op. cit. en (1)*.
- 84.—FAVOR, H. H. y JOHNSTON, N. F.: *Cereal Chem.* 25, 424 (1948). Ref.: *Op. cit. en (1)*.
- 85.—GRIFFIN, W. M. (Atlas Powder Co.): *U.S.P. Appl.* 85260. *Official Gaz* 651616 (1951).
- 86.—ALICONIS, J. J. y FARREL, K. T.: *Food Technol.* 5, 288 (1951). Ref.: *Op. cit. en (1)*.
- 87.—CROSS, Sh. T. (Atlas Powder Co.): *U.S.P.* 2626216 (1953).
- 88.—LUVISI, G. W. (National Aluminate Corp.): *U.S.P.* 2668150 (1954).
- 89.—THUAU, U. J.: *Rev. Tech. Inds. Guir.* 45, 53 (1953). Ref.: *Op. cit. en (1)*.
- 90.—VALKO, E. I. (E. F. Drews & Co. Inc.): *U.S.P.* 2666706 (1954).
- 91.—Mc. MAHON y cols.: *J. Phar. Sci.*, 52, 1163 (1963).
- 92.—SUÑÉ, J. M.: *Galénica Acta*, 8, 173 (1955).
- 93.—CASTILLO QUEROL, A.: *Tesis Doctoral.* Granada 1967, pág. 18.

- 94.—PERIS PALANCA, J.: Tesis Doctoral. Granada 1964, p. 252.
- 95.—DEL POZO, A. y SUÑÉ, J. M.: Galénica Acta, 8, 7 (1955).
- 96.—SUÑÉ, J. M.: Ars Pharmaceutica, 4, 379 (1963).
- 97.—SUÑÉ, J. M., FRIGOLS, J. y GARCIA FERNANDEZ, P.: Ars Pharmaceutica, 241 (1961).
- 98.—SUÑÉ, J. M.: Medicamenta, ed. Farm., 15, 211 (1956).
- 99.—PERIS, J. y SUÑÉ, J. M.: Galénica Acta, 17, 1 (1964).
- 100.—NOVAK, G. A.: Seifen-öle-Fette-Wasche, 92, 65 (1966).
- 101.—Op. cit. en (104), pág. 66.
- 102.—HOLZNER, G.: Seifen-öle-Fette-Wasche, 92 399 (1966).