

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

MONOGRAFIA SOBRE MIRISTATO DE ISOPROPILO

ALFONSO MIERES HERMOSILLO

QUIMICO

- 1979 -



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

| | | |
|--------|---------------|-----------------------------------|
| | PRESIDENTE | <u>GUILLERMO CALDERON RAMIREZ</u> |
| | VOCAL | HELIO FLORES RAMIREZ |
| JURADO | SECRETARIO | MARIO MIRANDA CASTRO |
| | 1er. Suplente | CARLOS ROMO MEDRANO |
| | 2o. Suplente | MAURO CRUZ MORALES |

Sitio donde se desarrolló el tema: Bibliotecas

Nombre completo del sustentante: Alfonso Mieres Hermosillo

Nombre completo del asesor: Mario Miranda Castro

A mis padres quienes
con su esfuerzo, cariño
y consejos me alentaron
y sostuvieron en mis es
tudios.

A mis maestros por
su guía y desintere-
sada ayuda en la do
cencia

A mis compañeros por su
amistad y apoyo, manifes-
tados durante los varios
años de vida estudiantil.

A mis Hermanos

A mis Familiares

A toda aquella persona
A todo aquel hecho ó circunstancia
A todo aquel pensamiento ó sentimiento
que me hizo no claudicar.

INTRODUCCION

El principal objetivo de este trabajo fue la realización de un anteproyecto de monografía sobre el miristato de isopropilo para la Farmacopea Mexicana.

La razón que lo motivó fue la carencia de una monografía sobre un producto de gran uso en cosmetología y en farmacia.

La importancia del miristato de isopropilo en la industria mexicana se pone de manifiesto cuando se examinan las cifras de su importación y el monto de la misma, datos que exponemos enseguida:

| Cantidad | Valor (pesos) | Año |
|-------------|---------------|------|
| 72 542 Kg L | 2 091 814 | 1974 |
| 70 418 Kg L | 1 298 695 | 1975 |
| 23 171 Kg L | 821 314 | 1976 |
| 33 850 Kg B | 1 187 030 | 1977 |

El trabajo se estructuró como relatamos en seguida.

En primer lugar, en las GENERALIDADES, se hace una reseña histórica de los antecesores del miristato de isopropilo y de los acontecimientos que dieron lugar a la aparición de este último.

En seguida aparece la MONOGRAFIA del miristato de isopropilo con los datos más útiles para su aplicación práctica, como son propiedades físicas, químicas, farmacodinámicas etc. .

A continuación se exponen en forma pormenorizada los USOS Y APLICACIONES del miristato de isopropilo, relacionando sus usos con --

propiedades particulares del mismo.

Después se detalla la SINTESIS del miristato de isopropilo, dando los procedimientos para su obtención y purificación.

Por último se sacan conclusiones sobre el presente trabajo.

No obstante lo ambicioso del plan, el presente trabajo está enfocado, sobretodo, al uso y aplicaciones del miristato de isopropilo en diversos productos, por ser este terreno donde el miristato de isopropilo cobra una gran relevancia, y por lo mismo, el grueso de la información sobre esta substancia versa sobre sus aplicaciones.

GENERALIDADES.

El miristato de isopropilo llama de un modo particular la atención precisamente por sus propiedades farmacodinámicas, químicas y físicas útiles para la aplicación farmaco-galénica y cosmética.

Ya en 1943, E.C. Kunz y M. Luthy (13) se preocuparon de obtener ésteres isopropílicos de los ácidos mirístico, laúrico y palmítico dando - varios particulares sobre la preparación y uso del miristato de isopropi - lo en cremas, perfumes y medicamentos.

En 1947, P.M. Althouse, G.W. Hunter y H.O. Triebold (14) sub - rayaron todavía el interés por los ésteres isopropílicos de los ácidos gra - sos, sobretodo del mirístico, realizando en la práctica experimentos - - fundamentales.

Navarre en 1952, cita al miristato de isopropilo como materia - prima para la preparación de cosméticos (15).

Todavía en el mismo argumento, N.S. Peel insiste en un artículo - en el cual sugiere la substitución de los aceites minerales con ésteres de los ácidos grasos, entre los cuales, el miristato de isopropilo presenta - la ventaja de reducir la untuosidad.

Análogos comentarios sobre la aplicación del miristato de isopro - pilo hace H. Hilfer (16) con relación a numerosas preparaciones galéni - cas.

En marzo de 1953 N.S. Peel (17) apoya análogas consideraciones.

Jannaway (18) propone la substitución del aceite mineral en un de - terminado producto farmacéutico con la mezcla de glicerina y miristato -

de isopropilo, atribuyéndole óptimas propiedades fijativas, diafanidad y homogeneidad.

De Navarre (19) comenta las aplicaciones de este ester basándose sobre experimentos prácticos hechos por Chadwick y Pear (20) (21). Es -
 tos mismos autores vuelven sobre el argumento (22), poniendo de relieve al miristato de isopropilo sobre los ésteres grasos en cuanto que éste tie -
 ne la mayor importancia desde el punto de vista farmacológico y propo -
 niendo gran número de fórmulas de vasta aplicación.

Si hacemos una retrospectión veremos la relevancia de la serie -
 de acontecimientos arriba relatados sobre el miristato de isopropilo.

El uso de aceites y grasas en la farmacia galénica, data de época remota y según Dorvault (5) en el curso de los siglos, innumerables -
 preparaciones farmacéuticas tenían como excipiente aquellos productos, -
 a los cuales asociaban resinas, bálsamos etc. .

Por mucho tiempo la manteca representó uno de los vehículos más importantes sobretodo para las pomadas. Tanto pura como benzoinada, -
 su empleo ha decaído, considerada su precaria conservabilidad y por - -
 la irritación que causa a los tejidos, cosa que sucedió con la mayor par -
 te de los otros excipientes a base de grasas animales, llevando por esto -
 a su exclusión sobretodo en oftalmología.

Por muchos años la vaselina fue considerada como el excipiente -
 ideal por su indiferencia a la acción del agua, aire, ácido ó álcali, por -
 su perfecta adhesión y compatibilidad con la mayoría de las sustancias -
 así como también por su tendencia a no enranciarse.

No obstante esto, su prestigio bajó gradualmente en cuanto se manifestaron las desventajas de los excipientes a base de hidrocarburos, como por ejemplo las siguientes:

- a). - Impedir el contacto efectivo entre el medicamento y el tejido.
- b). - Obstaculizar la incorporación de las soluciones acuosas, - - por inmiscibilidad con el agua.
- c). - No poseer un poder de penetración a través de la piel, que fa -
-cilita la absorción de principios activos y limitándose por -
-tanto, a una acción apenas superficial.

La incorporación de la lanolina a los antedichos excipientes los -- mejoró bastante, según muchos autores, en cuanto ésta permite la reten -
-ción de una cierta cantidad de agua y favorece también una relativa capa -
-cidad de absorción a través de la piel.

Los varios inconvenientes hasta aquí señalados, se traducen en -
-una inestabilidad, incompatibilidad y untuosidad indeseables de los diver -
-sos excipientes nombrados, sirviendo a muchos estudiosos, de estímulo -
-por la búsqueda de substitutos adecuados que pudieran eliminar los incon -
-venientes lamentados y facilitar al mismo tiempo, la acción específica -
-del medicamento.

Surge entonces el miristato de isopropilo como resultado de esta -
-búsqueda, que se narró al inicio de las generalidades.

MONOGRAFIA

Nombres Químicos y Sinónimos: Tetradecanoato de isopropilo. El miristato de isopropilo también es llamado comercialmente Delyl Extra. En el mercado hay también un miristato de isopropilo gelatinoso llamado Estergel.

Peso Molecular: 270.44

Composición: C 75.50%, H 12.67% O 11.83%

Fórmula Desarrollada: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$

Fórmula Condensada: $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2$

Descripción: Sustancia líquida, incolora, inodora, insípida, límpida, transparente y móvil.

Solubilidad: Es insoluble en agua, metanol, carbitol, sorbitol, glicerina y propilenglicol.

Es soluble en Aceites vegetales, animales y minerales, aceite de castor, aceite de semilla de algodón, acetona, cloroformo, acetato de etilo, etanol, tolueno.

El miristato de isopropilo es mezclable ó miscible con ceras de todo origen, alcoholes grasos, grasas.

En cuanto a las sustancias que son solubles en miristato de isopropilo ó en mezclas que lo contengan, éstas se tratarán más ampliamente en el capítulo de usos y aplicaciones del miristato de isopropilo.

Solubilidad del miristato de isopropilo a 20°C:

| | | |
|-----------------------|-----|------------------------|
| en alcohol etílico al | 99° | soluble |
| " " " | 90° | cerca del 40% en peso |
| " " " | 80° | cerca del 3% en peso |
| " " " | 70° | cerca del 0.4% en peso |
| " " " | 60° | menos del 0.1% en peso |

Temperatura de miscibilidad de volúmenes iguales (10 ml. c/u) -
de aceite de ricino y de aceite de vaselina en función de los ml. agrega -
dos de miristato de isopropilo.

1 2 3 4 5 6
65 57 47 37 28 19

ml. agregados de miristato de iso -
propilo.

Temperatura en °C de miscibilidad

Ensayos de identidad

Da positiva la prueba del hidroxamato
férico.

Índice de ácido

0.05 a 1 máximo

Índice de ester

203-210

Índice de iodo

máximo 1

Índice de refracción

$n_D^{20} = 1.437-1.439$ $n_D^{25} = 1.432-1.434$

Punto de inflamación a 760 mmHg

154°C aproximadamente

Punto de claridad

6°C

Punto de solidificación

3°C

Punto de ebullición

| | | | | | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|----|----|----|-----|---------------|
| 2 | 4 | 5 | 6 | 8 | 10 | 20 | 40 | 50 | 60 | 80 | 100 | Presión, mmHg |
| 140.2 | 154.4 | 159.4 | 163.6 | 170.4 | 175.6 | 192.6 | a | .. | .. | .. | .. | Temp., °C |

a=zona de descomposición

Presión de vapor en su rango de temperatura de descomposición (208°C)

| | | | | | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------------|
| 0 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | Tiempo en min. |
| 36.4 | 33.7 | 34.2 | 34.0 | 33.5 | 31.6 | 31.0 | 30.1 | 29.2 | 27.7 | Presión en mmHg |

Densidad

| | | | | |
|------|--------|------|--------|------------------------------|
| 20°C | 37.8°C | 60°C | 98.9°C | $\Delta d/\Delta T$ promedio |
|------|--------|------|--------|------------------------------|

| | | | | |
|--------|--------|--------|--------|----------|
| 0.8532 | 0.8398 | 0.8233 | 0.7942 | 0.000748 |
|--------|--------|--------|--------|----------|

densidad en grs/ml

Viscosidad

| | | | | |
|------|--------|------|--------|-----------------------|
| 20°C | 37.8°C | 60°C | 98.9°C | Pendiente A. S. T. M. |
|------|--------|------|--------|-----------------------|

| | | | | |
|-------|-------|-------|-------|------|
| 6.570 | 4.250 | 2.795 | 1.605 | 0.77 |
|-------|-------|-------|-------|------|

Viscosidad en centistokes

| | |
|------------------------------|---|
| Propiedades Cosmetológicas | Es un emoliente no graso, se adhiere a la piel. Se esparce en la piel fácilmente. |
| Propiedades Químicas | Es estable a la hidrólisis y a la oxidación. |
| Propiedades Farmacodinámicas | Es absorbe muy bien en la piel. Es dermatotropo. |
| Propiedades Toxicológicas | Es inocuo fisiológicamente, no tóxico por vía dérmica y vía oral. Es inofensivo en inyecciones subcutáneas e intraperitoneales. No irrita ni sensibiliza a la piel. |

Referencias (4), (4a), (4b), (4c).

Valoración:

Tómense y pésense exactamente alrededor de 0.5 g de la muestra de miristato de isopropilo, se disuelven en 25 ml de etanol absoluto, se agrega 1 g de KOH y se pone a reflujo durante 2 hs. Se añaden 50 ml de agua caliente. Acidule la solución con HCl y extraiga con 3 porciones de 20 ml de cloroformo. Junte los extractos de cloroformo y lávelos con varias porciones de 10 ml de agua. Filtre el extracto de cloroformo lavado a través de un taponcito de algodón, evapore el cloroformo en baño de vapor de agua. Disuelva el residuo en etanol (neutralizado al vire de la fenolftaleína con álca-

li) y titule esta solución al vire de la fenolftaleína con NaOH 0.1N. Calcule después el peso equivalente del ácido graso y luego infiera lo que había de miristato de isopropilo en la muestra.

ANALISIS.

Siendo los lápices labiales y las cremas, dos tipos de productos en los cuales el miristato de isopropilo es indispensable ó muy recomendable, presentamos a continuación dos técnicas para su análisis en un lápiz de labios y en una crema contra las quemaduras de sol.

Análisis de Miristato de Isopropilo en un Lápiz Labial por GLC.

Algunos de los compuestos usados en las formulaciones de lápices labiales son los siguientes: estearato de butilo, alcohol oleico, alcohol cetílico, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.

Es una mezcla algo compleja y el separar y cuantificar pudiera resultar problemático y tardado. Es aquí donde la CGL (Cromatografía gas-líquido) es un auxiliar inmejorable, pues sin necesidad de casi ninguna separación preeliminar, nos permite cuantificar individualmente al miristato de isopropilo. La única separación que se hace a la muestra de lápiz labial es una elución de los hidrocarburos volátiles presentes en algunos lápices labiales, pues interfieren en el análisis, en una columna de sílica-gel con iso-octano. Luego se recuperan los compuestos arriba mencionados con una subsecuente elución con un solvente moderadamente polar. Se evapora el eluato conteniendo al miristato de isopropilo, hasta un pequeño volumen y se mete al cromatógrafo y se cuantifica por medio de un estandar interno.

Haga muestras por triplicado a través de los siguientes pasos:

PREPARACION DE LA COLUMNA DE SILICAGEL.

Coloque un pequeño tapón de lana de vidrio en el fondo de una columna cromatográfica de 1/2" de diámetro interno y llene el tubo con aproximadamente 20 ml. de isooctano. Prepare una suspensión con 10 grs. de sílicagel y aproximadamente 30 ml. de isooctano. Añada alrededor de la mitad de la suspensión a la columna y empaque la sílicagel aplicando 5 psi de presión a la columna. (En este y en pasos subsecuentes, siempre mantenga al menos 1/2" de solvente sobre la cabeza de la columna - añada el resto de la suspensión y empaque otra vez, usando presión).

PREPARACION DE LAS COLUMNAS.

Se pesan 5 grs. de Carbowax 20M como líquido de partición, en un vaso de precipitados de 400 ml., disuélvanse en aproximadamente 200 ml. de cloruro de metileno caliente y enfríe a casi 0°C. Haga una suspensión con la solución fría agregando 95 grs. de Fluoroport T preenfriado (0°C) de 20-40 mesh (Applied Science Laboratories, Inc., State College, Pa.). Transfírase a una cápsula de cristalización, colóquelo en una campana y evapore a sequedad a temperatura ambiente con agitación ocasional. Reenfríe aproximadamente a 0°C y tamize a través de mallas de 20-40 mesh preenfriadas. Empaque la fracción que queda en la malla de 40 mesh en una columna de cobre de 6' x 1/4".

El procedimiento anterior es el mismo para la columna de 7% de Triton X-405 en Fluoroport T.

Coloque la columna en el cromatógrafo y permita al instrumento - alcanzar el equilibrio a los siguientes parámetros:

| | |
|------------------------------------|-------------|
| Temperatura de horno | 175°-250°C |
| temperatura de detector | 275°C |
| temperatura de cámara de inyección | 320°C |
| corriente del puente | 175 ma. |
| flujo de Helio | 80 ml./min. |

(Nota: La temperatura del horno necesaria para un tiempo de elución conveniente, 5-15 min., para el miristato de isopropilo debe ser determinado por medio de varios cromatogramas - previos.)

CROMATOGRAFIA EN COLUMNA.

Pese 0.200-0.300 grs. de la muestra de lápiz labial a un Erlenmeyer de 100 ml. y disuélvase ó dispérsese en 20 ml. de isooctano caliente; transfiera la solución a la columna de sílicagel. Coloque un vaso Erlenmeyer de 150 ml. bajo la columna y aplique suficiente presión a la columna para producir una velocidad de flujo de 2-3ml./min. Después que la solución ha pasado a la columna, enjuáguese el recipiente de la muestra - con dos porciones sucesivas de 5 ml. de isooctano caliente transfiriéndolas a la columna, permitiendo que los primeros 5 ml. penetren en la columna antes de añadir la segunda porción. Continúese eluyendo con isooctano frío hasta que se colecten 100 ml. de eluato.

Coloque otro Erlenmeyer de 150 ml. bajo la columna y eluya con -

100 ml. cloroformo-eter (19+1). Evapore la solución hasta aproximadamente 2 ml. (No evapore a sequedad). Transfiérase la solución a un tubo de centrifuga cónico de 50 ml. . Lave el Erlenmeyer con varias porciones de cloruro de metileno, y añada los lavados al tubo de centrifuga y evapore a 5 ml.

CROMATOGRAFIA DE GASES.

Concéntrase ó dilúyase la solución de la muestra hasta que una inyección de 5-20 microlitros dé un pico de al menos el 50% de la escala total para el miristato de isopropilo. Córranse varios cromatogramas gaseosos de esta muestra usando las columnas mencionadas y a las temperaturas de horno recomendadas. Compárese este cromatograma con cromatogramas de cantidades conocidas del miristato de isopropilo para obtener análisis cualitativo y semicuantitativo de la muestra.

Use los datos preliminares como base para seleccionar un estándar interno adecuado.

Agregue cantidades pesadas del estándar interno a las muestras restantes y se ajusta al volumen indicado por los experimentos preliminares. Para mejores resultados, la cantidad del estándar interno añadido debe ser tal que la altura del pico debida al estándar interno y la altura del pico del miristato de isopropilo sean casi iguales.

Prepare una solución estándar conteniendo casi la misma razón en peso de miristato de isopropilo a estándar interno como la que se estimó para la solución de la muestra. Diluya a casi la misma concentración estimada para la solución de la muestra.

Obtenga cromatogramas para las soluciones de la muestra y del estandar en el siguiente orden: a) solución desconocida de tamaño adecuado b) solución estandar del mismo tamaño que en a) c) se repite a), - - d) se repite b).

Calcule las siguientes razones en las cuales X representa al miristato de isopropilo.

$$R_{X \text{ muestra}} = \frac{\text{altura del pico debido a X en la solución de la muestra}}{\text{altura del pico debido al estandar interno en la soln. de la muestra}}$$

$$R_{X \text{ estandar}} = \frac{\text{altura del pico debido a X en la soln. estandar}}{\text{altura del pico debido al estandar interno en la soln. estandar}}$$

Promedie $R_{X \text{ muestra}}$ y $R_{X \text{ estandar}}$.

$$\% X \text{ en la muestra} = \frac{R_{X \text{ muestra}}}{R_{X \text{ estandar}}} \times \left(\frac{\text{peso del estandar interno en la muestra}}{\text{peso del estandar interno en la soln. estandar}} \right) \times \left(\frac{\text{peso de X en el estandar}}{\text{peso de la muestra}} \right) \times 100.$$

Nota: El estearato de metilo es un estandar interno adecuado para el miristato de isopropilo. Se recomienda usar un estandar que eluya después que el miristato de isopropilo.

No se ha encontrado lápices labiales comerciales, que tengan algún compuesto más de los mencionados al principio.

La recuperación del miristato de isopropilo es de 97% con el método

do anterior.

Generalmente el miristato de isopropilo, en los lápices labiales, se encuentra del 11-12%. Es posible detectar miristato de isopropilo menor al 5%, pero siempre se usa en cantidad mayor al 5%.

Referencia (3).

Análisis de miristato de isopropilo en una crema contra quemaduras del sol.

Se pesan 1.8 grs. de la crema en un vaso de precipitados de 50 ml., se añaden 10 ml. de una mezcla (1:1) de etanol absoluto y cloroformo; caliéntese con agitación hasta que la mezcla ebulle y decante a través de un crisol Gooch usando succión. Reextraiga el residuo en el vaso con 10 ml. y luego con 5 ml. de solución caliente (1:1) de etanol absoluto-cloroformo y finalmente con 15 ml. de cloroformo caliente, decantando cada vez a través del crisol Gooch. Descarte el residuo. Transfiera el extracto a un embudo de separación con la ayuda de 25 ml. de cloroformo y extraiga con 40 ml. de agua acidulada con 1 ó 2 gotas de HCl. Continúe la extracción con 10 ml. y luego 5 ml. de agua (reserve la solución de cloroformo para el siguiente paso). Pase la solución de cloroformo reservada a través de 4 embudos de separación conteniendo respectivamente, 30, 20 y 10 ml. de (1+1) HCl y 10 ml. de agua. Descarte la fase acuosa y reserve la solución de cloroformo para el siguiente paso. Filtre la solución de cloroformo reservada a través de un taponcito de algodón a un recipiente evapore el cloroformo en un baño de vapor de agua, seque en

un horno a 100°C durante 5-10 min., espere a que se enfríe el recipiente. El residuo se disuelve en 50 ml. de benceno, se transfiere a un matraz, se le añaden 25 ml. de etanol absoluto y 1 gr. de KOH y se pone a reflujo por 2 horas. Transfiere el material saponificado a un embudo de separación y añádasele 50 ml. de agua caliente, agite bien y retire la fase acuosa. Extraiga la solución acuosa con 2 porciones de 20 ml. de benceno caliente. Descarte la fase orgánica. Acidule la fase acuosa con HCl y extraiga con 3 porciones de 20 ml. de cloroformo. Junte los extractos de cloroformo y lávelos con varias porciones de 10 ml. de agua. Filtre el extracto de cloroformo lavado a través de un tapón de algodón a un matraz tarado, evapore el cloroformo en baño de vapor de agua, seque en un horno a 100°C por 5-10 min., enfríe en un desecador de vacío y pese como ácidos grasos.

Nota: Estos ácidos grasos provienen del miristato y palmitato de isopropilo, ya que generalmente vienen juntos. Esta cantidad la podemos relacionar a lo que había de miristato de isopropilo, haciendo la suposición de que ese peso de ácidos grasos es exclusivamente ácido mirístico, lo cual no es rigurosamente cierto.

Si en lugar de pesar queremos titular podemos hacerlo, disolviendo los ácidos grasos, obtenidos arriba, en alcohol etílico (neutralizado al vire de la fenolftaleína con álcali), y titulando esta solución al vire de la fenolftaleína con NaOH 0.1 N. Calculando después el peso equivalente de los ácidos grasos.

Nota: Este método de análisis fue ideado para una crema contra quemaduras de sol que tuviera los ingredientes siguientes en la composición aproximada indicada a continuación:

| | % en peso |
|--|---------------|
| Monoestearato de glicerilo..... | 14.04 |
| Lanolina anhidra..... | 5.08 |
| Propilenglicol..... | 5.08 |
| Dióxido de titanio..... | 2.70 |
| Oxidos de fierro..... | 2.16 |
| p-hidroxibenzoato de metilo..... | 0.16 |
| p-aminobenzoato de isobutilo..... | 2.15 |
| Miristato-palmitato de isopropilo..... | 25.22 |
| Agua..... | 43.41 |
| Total..... | <u>100.00</u> |

Referencia (2).

USOS Y APLICACIONES.

Expondremos ahora, con más detalle, las propiedades del miristato de isopropilo, por ser éstas las que explican su uso en los diversos productos, logrando de paso mencionar sus aplicaciones.

Es totalmente miscible con los aceites vegetales, animales y minerales, con las ceras y con los alcoholes grasos. En el caso de las mezclas vegetales, son soluciones perfectamente claras y siempre tienen una viscosidad más débil que la de los aceites vegetales de origen. Esta disminución de viscosidad es acompañada de un aumento en el carácter lubricante de la mezcla.

Tal miscibilidad ilimitada con aceites, grasas y ceras de todo origen, es de gran importancia, porque evita ciertas incompatibilidades, frecuentes entre los predichos compuestos, que llevan algunas veces a fenómenos de exudación y separación.

También el miristato de isopropilo, solubiliza aceites minerales, vegetales y animales en alcoholes de bajo peso molecular (etanol, metanol, isopropanol) esto lo logra por medio de su inclusión en una mezcla solubilizante que contiene miristato de isopropilo sólo ó en conjunción con ésteres (como el palmitato de isopropilo) y alcoholes grasos. Estos alcoholes grasos son los siguientes: alcohol decílico, laurílico, miristílico, cetílico, palmitílico y estearílico. En esta mezcla ó combinación solubilizante, estos componentes están presentes en cantidades que van desde 100% de miristato de isopropilo a 0% de alcoholes grasos, hasta mezclas que tienen 50% de miristato de isopropilo a 50% de alcoholes grasos.

Esta combinación solubilizante, solubiliza a los aceites minerales animales y vegetales en los alcoholes de bajo peso molecular ya mencionados, - para constituir una mezcla solubilizada con la siguiente composición:

20%-50% de aceites vegetales, animales ó minerales.

20%-50% de alcoholes de bajo peso molecular.

5%-20% de mezcla solubilizante que contiene miristato de isopropilo.

La ventaja que presentan estas mezclas solubilizantes que contienen miristato de isopropilo es que solubilizan ó vuelven miscibles una fase aceitosa y una fase alcohólica que de otra manera se separarían, dando por resultado un producto que puede ser usado como base para preparaciones farmacéuticas y algunos propósitos industriales, por tener la particularidad de poder añadirse una gran variedad de ingredientes con diferentes propósitos, sin que estos ingredientes afecten el poder solubilizante del miristato de isopropilo.

El miristato de isopropilo no es volátil a pesar de su comparativamente bajo punto de fusión y no tiene por tanto, tendencia a evaporarse - de los productos en los cuales es incorporado.

Por su naturaleza química saturada es poco sensible al calor, a la acción de la luz, es estable a la hidrólisis, a la acción oxocatalítica y a la oxidación, evitando el peligro de esta última que llevaría al enranciamiento. Esto permite su empleo en presencia de pigmentos y prooxidantes que podrían catalizar reacciones de oxidación (pudiéndose incluso usar se con seguridad en conjunción con Fe_2O_3). Esto lo vuelve superior a los

aceites y grasas vegetales y animales que son notoriamente sujetos al en ranciamiento.

Al mezclar el miristato de isopropilo con ciertas ceras vegetales y minerales, resultan geles tixotrópicos de mayor ó menor consistencia, según la concentración. Cuando se mezcla el miristato de isopropilo con ceras de estructura micro-cristalina similares a la cera carnauba, manifiesta efectos tixotrópicos todavía más acentuados. Tal efecto se pone de manifiesto del modo siguiente: tomando el gel tixotrópico ligeramente entre los dedos se licúa al presionarlo ó al frotarlo; alejando los dedos entre sí, esto es, eliminando la presión, el producto retorna a la forma de gel. Esta propiedad es muy estimable no sólo en maquillaje en pasta, sino también en cremas limpiadoras licuables y en lápices labiales, por estabilizar el producto que anteriormente, al usar aceites vegetales ó mi nerales tendían a exudarse ó separarse.

Bajo su forma oleosa ó en una emulsión los cuerpos grasos usados generalmente en los productos cosméticos dejan siempre sobre la piel una capa brillante y una sensación grasosa desagradable. Este fenómeno proviene de una mala absorción de la piel. Esta absorción, que es una ca racterística esencial de los productos destinados al tratamiento de la piel es a veces muy lenta y aún inexistente. El miristato de isopropilo, por el contrario, es perfectamente dermatotropo, pues entre sus propiedades merece especial mención su compatibilidad con las secreciones de la piel y a su parecido con los lipoides naturales, propiedades que integradas a su baja viscosidad, lo vuelven muy fácilmente absorbible a través -

de la piel; por esto le comunica un efecto emoliente con ausencia de untuosidad. Es interesante notar que, cuando es aplicado a la piel el miristato de isopropilo le transmite una cierta brillantez sin conferirle aquel aspecto graso y untuoso que es propio de los aceites vegetales, animales y minerales.

Caracterizado por su naturaleza fluida y móvil, el miristato de isopropilo da a los productos que lo contienen un gran poder para esparcirse sobre la piel no dejando sobre ésta mas que una finísima capa apenas perceptible y muy suave al tacto.

Ya ha sido demostrado experimentalmente que el miristato de isopropilo es dermatológicamente inocuo aún para la piel lesionada, no provocando algún síntoma de irritación y sensibilización aún por contacto prolongado. Su empleo no tiene riesgo de ocasionar reacciones alérgicas de dermatitis ó del fenómeno de acantosis. La ausencia de tales afectos, ha sido probada, por ejemplo, en relación al Delyl Extra (nombre comercial registrado del miristato de isopropilo, producto de los laboratorios Givaudan, E.E.U.U.) y según la prueba de Schwartz (23).

Muchas pruebas fueron realizadas para demostrar la no toxicidad cutánea y por suministro oral (24).

Se ha concluído por tanto, que las más importantes propiedades farmacodinámicas del miristato de isopropilo son:

- a). - Su inocuidad por ingestión.
- b). - Su acción no sensibilizadora.
- c). - Ser no irritante a la piel íntegra ó lesionada.

Con el fin de ampliar el campo de aplicación práctica del compuesto se han efectuado algunos ensayos farmacodinámicos que permitirán su inclusión en otras diversas preparaciones como por ejemplo linimentos, emulsiones, colirios, supositorios, etc.. Experimentando así sobre animales de laboratorio, e inyectándolo en inyecciones subcutáneas e intraperitoneales se ha constatado la ausencia de cualquier lesión, observando, al mismo tiempo, su perfecta absorción, todavía más acentuada cuando se inyectó intraperitonealmente. Se realizó después la instilación del ester sobre la conjuntiva ocular de conejos y se constató que la mucosa palpebral no se modificó de ninguna forma, con ausencia de hiperemia, de irritación de cualquier tipo en la conjuntiva ó, en general, del globo ocular. Así pues quedó probada la inocuidad del miristato de isopropilo sobre las mucosas y en especial sobre la conjuntiva.

También se ha podido constatar el alto poder de penetración del miristato de isopropilo con la pronta y acentuada acción anestésica, cuando éste sirve de vehículo a sustancias que tienen tal acción. Así la solución de novocaína básica en miristato de isopropilo en concentración del 2%, aplicada a la mucosa ó friccionada sobre la piel, produce efectos anestésicos rápidos y acentuados. Se ha podido controlar el alto poder de absorción del ester, siguiendo la prueba de Allendoisy (25), que consiste en la provocación artificial del estro en animales de laboratorio castrados, con inyecciones de determinada unidad de hormonas femeninas. El éxito positivo demuestra la absorción por parte del organismo del miristato de isopropilo que se revela como vehículo óptimo para hormonas.

En consideración de tales resultados, sostenemos que se debe tomar en consideración a la mayor brevedad, el empleo del miristato de isopropilo con amplia divulgación en el ámbito farmacéutico.

La eficacia terapéutica de las preparaciones galénicas destinadas a la aplicación sobre la piel dependen, además de una manipulación cuidadosa, también de otros factores que están en relación con:

- a). - Las características de la piel.
- b). - La naturaleza y el modo de aplicación del medicamento.
- c). - El excipiente que deba incorporar la substancia medicamentosa.

El objetivo al cual mira la forma farmacéutica es el que determina el criterio de elección del excipiente:

1). - Así si la acción terapéutica debe ser local, es decir, si se pretende un mínimo de absorción ó penetración, el excipiente funciona simplemente como un agente protector ó retenedor de sustancias activas y en este caso es obvio que se busque una perfecta adhesión a la piel.

Está claro que no son recomendables, en tal caso, vehículos fluidificables al calor del cuerpo humano, ni lo son al mismo tiempo aquellos productos de naturaleza tan acentuada que no se puedan desparramar ó untar con facilidad sobre la piel.

En esta circunstancia se recomiendan excipientes inertes constituidos de hidrocarburos ó de sus mezclas, lo que les valió su denominación de bases hidrocarbурadas ó bases protectoras, entre las cuales destaca la vaselina, de la cual ya se habló. Su insolubilidad en agua lleva

consigo inconvenientes que superan sus ventajas por amplio margen. Señalamos a tal propósito, el antagonismo que se establece entre su naturaleza untuosa y la parte acuosa representada por la exudación cutánea ó por la humedad natural de la piel, con el consiguiente impedimento en el drenaje de los exudados.

Cuando el miristato de isopropilo participa en las preparaciones destinadas a desarrollar acción local, substituyendo a la vaselina ó productos similares, eso se señala por:

- a). - La reducción de la untuosidad.
- b). - La exaltación del carácter emoliente.
- c). - La facilidad y rapidez de homogeneización.

II). - Si por el contrario el excipiente debe transportar la substancia medicamentosa a los tejidos subcutáneos para ejercer acción anestésica ó antiséptica, ó también se deben introducir medicamentos en la corriente sanguínea, la capacidad de penetración del excipiente a través de la piel y el coeficiente de distribución (velocidad de difusión de la substancia activa en el medio acuoso de la sangre) representan dos factores de la más alta importancia.

Si bien han sido formuladas muchas teorías para intentar interpretar el mecanismo de absorción a través de la piel (27, 28, 29, 30), se ha afirmado el concepto que la facilidad con la cual un excipiente penetra y libera las substancias medicamentosas en él incorporadas, depende de su afinidad con la piel, o sea de su compatibilidad con las secreciones naturales de la misma y también de su posible combinación con los lípidos -

y prótidos presentes en ella.

De tal manera, el miristato de isopropilo, que reúne varias calidades como baja viscosidad, semejanza a los lípidos, notable compatibilidad con las secreciones de la piel, manifiesta, como ya se mencionó, - un elevado grado de penetración y absorción, con la consiguiente posi- - bilidad de amplia aplicación a preparaciones galénicas que requieran ta- les características.

El índice de solubilidad de la sustancia activa en este ester y la extensión del efecto terapéutico deseado, son factores que obviamente, - ponen límites a su aplicación en este sector.

Emulsiones conteniendo Miristato de isopropilo.

1. Con cera emulsificante
Composición en %

| Miristato de isopropilo | Grasa de Lana | Parafina Dura | Parafina Blanca Suave | Cosmolloid 80 H | Cera Emulsificante | Agua | Observaciones |
|-------------------------|---------------|---------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------|--|
| 36 | 4 | - | - | - | 5 | 55 | Emulsión líquida uniforme |
| 32 | 8 | - | - | - | 5 | 55 | Emulsión uniforme |
| 28 | 12 | - | - | - | 5 | 55 | Emulsión uniforme |
| 24 | 16 | - | - | - | 5 | 55 | Emulsión uniforme |
| 20 | 20 | - | - | - | 5 | 55 | Emulsión uniforme |
| 15 | 10 | - | 15 | - | 5 | 55 | Emulsión uniforme semi-sólida (color marfil) |
| 20 | - | - | 20 | - | 5 | 55 | Emulsión translúcida burda. |
| 28 | - | - | - | 12 | 5 | 55 | Emulsión granular, burda |
| 28 | - | 8 | - | 4 | 5 | 55 | No se emulsiona |
| 28 | - | - | - | 12 | 10 | 50 | No se emulsiona. |
| 28 | - | 8 | - | 4 | 10 | 50 | No se emulsiona. |
| 24 | - | 16 | - | - | 5 | 55 | Emulsión granular, burda |

A continuación mostraremos las razones particulares por las cuales se incluye el miristato de isopropilo en determinados productos cosméticos.

MAQUILLAJES.

Se usa en los maquillajes por sus características tixotrópicas que facilitan su aplicación.

Mejora la adhesión a la piel.

Imparte buena textura y consistencia.

Da sensación de suavidad y aspecto mate a la piel, no es pegajoso como los aceites vegetales.

Facilita la suspensión y dispersión de los pigmentos; además los pigmentos y otras sustancias que podrían catalizar reacciones de oxidación no lo atacan.

LAPICES LABIALES.

Favorece un reparto perfecto.

Da sensación de suavidad.

Da aspecto mate a la piel.

No es pegajoso.

Mejora la textura.

Aumenta su indelebilidad.

Actúa como solvente mutuo de aceites minerales y vegetales y ceras.

Por su efecto tixotrópico, sobre todo con cera carnauba, facilita -

la aplicación del lápiz labial y evita el corrimiento del producto sobre la piel.

Para reducir su dureza y volverlos más delicados.

CREMAS.

Por su gran absorción en la piel, hace penetrar los principios activos incluidos en la crema, como hormonas, vitaminas, etc..

Por su carácter emoliente.

Imparte textura suave, tersa y no grasa a la piel.

En cremas de rasurar ayuda a que deslize mejor la hoja de rasurar.

ANTIPERSPIRANTES.

Atenúa la agresividad de las sales de aluminio, sin cambiar la eficacia del producto.

LACAS PARA EL CABELLO.

Constituye en sí mismo un excelente producto compensador de materias grasas naturales del cabello. Además evita el fenómeno de obstrucción de las válvulas. Ayuda a una mejor distribución de la laca sobre el cabello.

ACEITES PARA BAÑO.

Aumenta el contacto de los aceites de coníferas naturales que se han usado, con la piel que está cubierta con una película delgada de grasa.

PERFUMES.

Por disolver al perfume.

Aumenta la estabilidad del producto.

Hace que el olor permanezca por más tiempo.

AEROSOLES.

Por ser un excelente dispersivo para productos en polvo prepara -
dos en aerosol.

Por ser lubricante, asegura el buen funcionamiento del complejo -
válvula-difusora.

Estabiliza la espuma en aerosoles que la producen y la hace más -
fácil de untar.

Resumimos, en lo que sigue, las funciones más comunes del miristato de isopropilo en los diversos productos farmacéuticos y cosméticos.

Emoliente.

Excipiente.

Agente acoplante.

Solvente mutuo.

Vehículo portador de sustancias activas a través de la piel.

Texturizante.

Lubricante.

Solvente.

Estabilizador.

Presentamos, a continuación, una lista pequeña de productos en los cuales está presente el miristato de isopropilo.

Productos Farmacéuticos.

Supositorios.

Unguentos

Linimentos.

Pomadas.

Colirios.

Productos Cosméticos.

Crema para las manos.

Crema para rasurar.

Crema para peinar.

Crema limpiadora.

Crema emoliente.

Crema protectora contra quemaduras de sol.

Lápiz labial.

Aceite para baño.

Loción para las manos.

Leche embellecedora.

Maquillaje de cine y teatro.

Maquillaje.

Preparaciones antiseborreicas.

Productos para uñas.

Laca para el cabello.

Antiperspirantes.

Loción para después de rasurar.

Loción estimulante del cuero cabelludo.

Brillantinas.

Aerosoles bactericidas.

Aerosoles para cubrir heridas.

Repelentes contra mosquitos.

FORMULACIONES.

Presentamos, a continuación, una serie de formulaciones de diferentes tipos de productos que contienen miristato de isopropilo, a manera de ejemplo.

ACEITE PARA BAÑO.

| | | |
|------------------------------|-----|--------|
| Miristato de isopropilo..... | 67 | partes |
| Teepol..... | 7.5 | " |
| Alcohol etílico..... | 0.5 | " |
| Aceite perfumado..... | 25 | " |

MAQUILLAJE EN PASTA.

| | | |
|-------------------------------------|----|--------|
| Cera carnauba de primera clase..... | 9 | partes |
| Alcohol cetílico..... | 2 | partes |
| Aceite mineral ligero..... | 5 | " |
| Miristato de isopropilo..... | 40 | " |
| Dióxido de titanio..... | 24 | " |
| Talco..... | 12 | " |
| Pigmentos de color..... | 7 | " |
| Perfume de rosas/durazno dulce..... | 1 | " |

MAQUILLAJE EN BARRA.

| | | |
|------------------------------|----|--------|
| Miristato de isopropilo..... | 30 | partes |
| Aceite mineral ligero..... | 5 | " |
| Lanolina..... | 3 | " |

| | |
|-------------------------|----------|
| Alcohol cetílico..... | 2 partes |
| Ozokerite..... | 10 " |
| Oxido de zinc..... | 32 " |
| Pigmentos de color..... | 7 " |
| Caolín..... | 10 " |
| Perfume..... | 1 " |

CREMA PARA EL CABELLO.

| | |
|--------------------------------|----------|
| Cera de abeja..... | 20 grs. |
| Lanolina..... | 30 grs. |
| Vaselina blanca viscosa..... | 75 grs. |
| Aceite de vaselina blanco..... | 300 grs. |
| Miristato de isopropilo..... | 75 grs. |
| Sesquioleato de sorbitan..... | 30 grs. |
| Borax..... | 5 grs. |
| Agua..... | 465 grs. |

ACEITE PARA EL CABELLO.

| | |
|------------------------------|----------|
| Miristato de isopropilo..... | 200 grs. |
| Aceite de oliva..... | 300 grs. |
| Aceite de parafina..... | 500 grs. |

CREMA DE DIA.

| | |
|----------------------------|----------|
| Acido esteárico..... | 170 grs. |
| Estearato de diglicol..... | 30 grs. |

| | |
|------------------------------|------------|
| Palmitato de isopropilo..... | 10 grs. |
| Miristato de isopropilo..... | 50 grs. |
| Lanolina..... | 20 grs. |
| Trietanolamina NG..... | 10 grs. |
| Hidróxido de sodio..... | 2.5 grs. |
| Karion F..... | 50 grs. |
| Agua..... | 657.5 grs. |

CREMA DE NOCHE.

| | |
|------------------------------|----------|
| Cera emulsionante..... | 140 grs. |
| Cera de abeja..... | 30 grs. |
| Lanolina..... | 20 grs. |
| Miristato de isopropilo..... | 100 grs. |
| Alcohol cetílico..... | 40 grs. |
| Agua..... | 670 grs. |

MAQUILLAJE.

| | |
|------------------------------|----------|
| Aceite de ajonjolí..... | 300 grs. |
| Cera de abeja..... | 150 grs. |
| Miristato de isopropilo..... | 150 grs. |
| Borax..... | 5 grs. |
| Agua..... | 245 grs. |
| Dióxido de titanio..... | 100 grs. |
| Talco..... | 50 grs. |

SPRAY PARA EL CABELLO.

| | | |
|--|----|----------------|
| Ester isopropílico de la lanolina..... | 10 | partes en peso |
| Alcohol isopropílico..... | 20 | " |
| Aceite de silicón..... | 10 | " |
| Polivinilpirrolidina..... | 10 | " |
| Miristato de isopropilo..... | 5 | " |
| Freón..... | 25 | " |

LOCION ANTISEBORREICA.

| | | |
|--|------|----------------|
| Hormona estrogénica..... | 1/10 | partes en peso |
| Ester isopropílico de la lanolina..... | 30 | " |
| Palmitato de isopropilo..... | 10 | " |
| Miristato de isopropilo..... | 10 | " |
| Etanol..... | 40 | " |
| Acetilmetionina..... | 5 | " |

POMADA PARA EL CABELLO.

| | | |
|------------------------------|-----|------|
| Sebo limpio benzoinado..... | 150 | grs. |
| Ceresina blanca..... | 300 | grs. |
| Parafina de 58°..... | 150 | grs. |
| Cera de abeja..... | 50 | grs. |
| Alcohol cetílico..... | 50 | grs. |
| Manteca de cacao..... | 250 | grs. |
| Miristato de isopropilo..... | 50 | grs. |

COLD-CREAM.

| | |
|------------------------------|----------|
| Cera de abeja..... | 150 grs. |
| Aceite de parafina..... | 30 grs. |
| Palmitato de isopropilo..... | 20 grs. |
| Lanolina..... | 30 grs. |
| Miristato de isopropilo..... | 50 grs. |
| Aceite blanco..... | 400 grs. |
| Borax..... | 10 grs. |
| Agua..... | 310 grs. |

CREMA LIMPIADORA.

| | |
|------------------------------|----------|
| Cera emulsionante..... | 120 grs. |
| Vaselina blanca..... | 90 grs. |
| Parafina 52/540..... | 20 grs. |
| Aceite de parafina..... | 30 grs. |
| Miristato de isopropilo..... | 50 grs. |
| Agua..... | 690 grs. |

CREMA-POLVO.

| | |
|------------------------------|----------|
| Ozokerite..... | 160 grs. |
| Miristato de isopropilo..... | 340 grs. |
| Lanolina..... | 30 grs. |
| Alcohol cetílico..... | 20 grs. |
| Aceite de parafina..... | 50 grs. |
| Caolín coloidal..... | 120 grs. |

| | |
|-------------------------|----------|
| Talco..... | 120 grs. |
| Dióxido de titanio..... | 160 grs. |

CREMA EMOLIENTE.

| | |
|------------------------------|--------------|
| Cera de abeja..... | 10.0 partes |
| Cera de parafina..... | 5.0 partes |
| Lanolina anhidra..... | 4.0 partes |
| Alcohol cetílico..... | 1.0 partes |
| Cera de lana..... | 1.0 partes |
| Aceite de ajonjolí..... | 25.0 partes |
| Miristato de isopropilo..... | 15.0 partes |
| Borax..... | 0.9 partes |
| Perfume..... | 0.5 partes |
| Preservativo..... | 0.05 partes |
| Agua destilada..... | 37.55 partes |

LAPIZ LABIAL.

| | |
|------------------------------|----------|
| Cera de abeja..... | 150 grs. |
| Ozokerite..... | 100 grs. |
| Cera de carnauba..... | 50 grs. |
| Ceresina..... | 40 grs. |
| Lanolina..... | 50 grs. |
| Cera emulsionante 8077..... | 140 grs. |
| Miristato de isopropilo..... | 150 grs. |
| Aceite de ricino..... | 50 grs. |

| | |
|------------------------------------|----------|
| Alcohol cetílico..... | 50 grs. |
| Manteca de cacao..... | 50 grs. |
| Estearina, 3 veces presionada..... | 50 grs. |
| Eosina..... | 20 grs. |
| Pigmento de color..... | 100 grs. |

SINTESIS DEL MIRISTATO DE ISOPROPILO

La forma más sencilla y directa de obtención del miristato de isopropilo es por medio de la esterificación del ácido mirístico con alcohol isopropílico, catalizada con algún ácido fuerte.

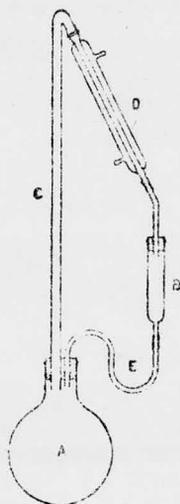
Algunas de las fuentes donde existe ácido mirístico son las siguientes:

| | % en peso de Ac. Mirístico |
|-----------------|----------------------------|
| Grasa de Ucuuba | 75% |
| Nuez moscada | 76% |

A continuación describimos una técnica para su obtención.

A. Esterificación.

La esterificación del ácido mirístico con alcohol isopropílico, catalizada con H_2SO_4 , fue efectuada en el aparato siguiente:



En el matraz A fueron puestos 130 gramos de ácido mirfístico, - - 260 ml. de alcohol isopropílico (redistilado y seco) y 6 ml. de H_2SO_4 puro ($d= 1.84$).

Al mezclar estas sustancias se notó un descenso de la temperatura de $23^{\circ}C$ a $15^{\circ}C$.

Se sumerge el matraz en baño de María de vaselina líquida. Los vapores pasan a través del tubo C condensándose en D y gotean sobre Na_2SO_4 anhidro contenido en un recipiente de papel filtro colocado en B.

Se tiene de esta manera, la ventaja, con este simple y cómodo diseño, de remeter en ciclo alcohol isopropílico privado del exceso de agua formada en la esterificación y, de ahí, aumentar el rendimiento y reducir el tiempo de esterificación. El sifón E retiene al líquido y le da la posibilidad de recogerse en B hasta un nivel útil, para quedar en contacto, durante un cierto tiempo, con el deshidratante; alcanzado el límite del nivel, el destilado cae a gotas en el matraz A.

Las varias pruebas realizadas aconsejan las siguientes condiciones óptimas: temperatura del baño de vaselina líquida entre 120° - $125^{\circ}C$, con temperatura entre 88° - $90^{\circ}C$ en el interior del matraz. Cuando la temperatura del baño sobrepasa los $130^{\circ}C$, el sifón trabaja irregularmente a causa de la presión que se forma en el interior del matraz con descarga del destilado en B en el matraz A con un chorro abundante y a intervalos y no con un goteo continuo; esto perturba a la ebullición.

Respetando dichos límites de temperatura, del sifón caen de 55-60 gotas por minuto regularmente.

Después de 5 horas de reflujo se obtuvieron 385 ml. de líquido - - oleoso de color amarillo intenso y de olor característico. Este fue transferido a un embudo de separación con 40 ml. de alcohol isopropílico (también para el lavado del matraz) y 1700 ml. de agua destilada.

Después de la agitación se separó la fase esterificada y una pequeña cantidad de fase emulsionada, desechando la acuosa. La parte emulsionada fue recuperada después de tratamiento con sulfato sódico anhidro; la fase esterificada adicionada a la precedente, fue lavada con agua hasta la neutralidad y ausencia de precipitado con solución de nitrato de bario, - fue secada con sulfato sódico anhidro, filtrada y pesada. Peso del ester - 1.44, 3 grs.

Características del ester

| | |
|--------------------------|-------|
| Número de acidez | 26.6 |
| Número de saponificación | 216.9 |
| Número de esterificación | 190.3 |

B. Neutralización del Miristato de isopropilo.

136 grs. de este ester (8 grs. fueron reservados para el análisis) fueron diluidos, dentro de un embudo de separación con 68 ml. de etanol - en presencia de 300 ml. de agua destilada, y de ahí se le añadieron poco a poco y agitando 120 ml. de solución 0.5N de hidróxido de sodio (correspondiente a 2.57 grs. de NaOH sólido y puro) cantidad necesaria para neutralizar teóricamente los 14.68 grs. de ácido mirístico libre presente en el ester y calculados en base del número de acidez. La estabilidad del mi

ristato de isopropilo puede considerarse garantizada cuando la acidez libre sea inferior a 0.1% en ácido mirístico.

Después de reposar una noche, eliminar la fase acuosa, repetir los lavados de la fase esterificada con agua destilada y secar con sulfato sódico y filtración, se obtiene un producto netamente amarillo y de olor característico desagradable.

Para alcanzar la pureza deseada del producto final, eliminando también los inconvenientes del color y de olor, proseguimos en dos direcciones diferentes: por decoloración y deodorización directa, por destilación a presión reducida.

C. Purificación del ester casi neutro.

1. - Por Decoloración y Deodorización

La decoloración del ester precedentemente deacidificado fué obtenida tratando a ebullición y a reflujo por 1 hora 145 ml. de miristato de isopropilo con 75 ml. de alcohol etílico de 95° y 5 grs. de carbón-activado Merck.

Después de la filtración de la mezcla por aspiración a través de una capa de harina fósil el ester apareció perfectamente incoloro, pero no bien deodorizado. Eliminando totalmente el alcohol por calentamiento a 80°C y a presión reducida de 5 mm de Hg, previo burbujeo ininterrumpido de aire, se obtiene un producto totalmente deodorizado.

Terminadas estas operaciones el miristato de isopropilo se presentó como un líquido, a temperatura ambiente normal, diáfano móvil, incoloro e inodoro.

Habiendo, partido de 130 grs. de ácido mirfístico y habiendo obtenido 120 grs. de ester químicamente puro, el rendimiento total de esterificación y purificación es del 78%. Calculando después que se ha partido de 144 grs. de ester impuro y se han obtenido 120 grs. de ester puro, el rendimiento de este procedimiento de purificación es del 78%.

2. - Por Destilación Fraccionada al Vacío.

Se esterificaron 71.1 grs. de ácido mirfístico con 142.2 ml. de alcohol isopropílico y 3.5 ml. de ácido sulfúrico según la técnica ya descrita arriba. El producto después de la neutralización, secado y filtración se presentó como de costumbre diáfano, pero de color amarillo y de olor acre acentuado.

Pusimos los 70.64 grs. obtenidos de este ester a la destilación a presión reducida y en las condiciones que reseñan abajo.

| | |
|--|---------------------|
| Presión reducida de | 5 mm Hg |
| Inicio de la destilación | 152°C |
| A 156°C (160°C en el líquido) pasan | 27 ml. de destilado |
| Sucesivamente la temperatura de destilación oscila entre | 156° y 157°C. |
| Mientras que medidas en el líquido del matraz salen progresivamente de | 160° a 173°C |

Volumen total de destilado

que pesa 62.05 grs. 73 ml.

Residuo en el matraz 6.8225 grs.

Los 62 grs. de destilado (rendimiento del 73% respecto al ácido mirístico empleado) son un miristato de isopropilo incoloro e inodoro cuya pureza queda demostrada por los datos analíticos reportados.

El rendimiento de este ester puro respecto a aquél crudo (70.64 gr) es del 87.8%. De ahí, el sistema de purificación total del producto por destilación fraccionada parece que resultó más conveniente que el procedimiento arriba descrito de decoloración con carbón y deodorización con - - aire y bajo vacío.

A continuación se dan los datos analíticos sobre el miristato de isopropilo obtenido por los dos métodos mencionados.

Método 1

| | |
|---|--------|
| Número de acidez | 0.25 |
| Acidez libre (en Ac. <u>mirístico</u>) | 0.101% |
| Número de saponificación | 207 |
| Número de esterificación | 206.75 |
| Grado de esterificación | 99.9% |
| Índice de refracción a 26°C | 1.4325 |
| Densidad a 30°C | 0.8494 |

Método 2

| | |
|----------------------------------|--------|
| Número de acidez | 0.24 |
| Acidez libre (en Ac. mirfístico) | 0.097% |
| Número de saponificación | 207.8 |
| Número de esterificación | 207.64 |
| Grado de esterificación | 100.1% |
| Densidad a 30°C | 0.8493 |

Referencia (1)

CONCLUSIONES

Se propone este trabajo como anteproyecto de monografía sobre miristato de isopropilo para la Farmacopea Mexicana, con la mira de poner a disposición pública información sobre esta substancia.

Se recomienda con seguridad el uso del miristato de isopropilo en farmacia y en cosmetología en virtud de todas sus propiedades - - mencionadas, que lo hacen un producto muy estimable, pues no existen - - muchas substancias que reúnan tantas propiedades deseables y que se hallen conjuntadas en un solo producto, como es el caso del miristato de isopropilo.

BIBLIOGRAFIA

1. - Iolanda Rovigati de Silva Jardim. Isopropyl myristate and its applications. II. Preparation from Ucuuba fat. *Olearia* 8, pags. 245 - 247 (1954).
2. - S.H. Newburger. *Journal of the Association of Official Agricultural Chemists*. Vol. 30, No. 4, pags. 683-690, (1947).
3. - Fréderick C. Gross. *Journal of the A.O.A.C.* Vol. 49, No. 6, - - 1966, págs 1196-1200.
4. - Carl W. Bonhorst. *Industrial and Engineering Chemistry*, Vol. 40, No. 12 pags. 2379-2384 (1948).
5. - Dorvault: *L'Officine*, 15^a ed., pags. 1901, 1905 (1910).
6. - Goris, Al. - Liot, A. et Janot, M. M. -Goris, An.: *Pharmacie Galé nique*, Vol II, pág. 1936 (1949).
7. - Gattefossé, R.M. e coll.: *Pommades et émulsions pharmaceutiques* (1946).
8. - Pinto, P.A.: *Elementos de Farmacologia General*, 6^a ed. (1944).
9. - Reinhard, F.S.: Bases for eye ointment, especially the fat face - - mucilaginous ointments, *Apoth. Ztg.*, 89, 769-75 (1952).
10. - Plein Bickmore, J. and Plein Elmer, M.: *Apreliminary study of Si licone oils as dermatological vehicles*, *J.Am. Pharm. Assoc.* 42, - 2, 79 (1953).
11. - Geo W. Fiero and Maynard W. Dutcher: *Glycol esters in ointments bases*, *J.AM. Pharm. Assoc.*, 34, 56-59, (1945).
12. - Burton H., citado por Charles Morel: *Cosmetic Raw Material*, - - Soap, Perfumery and Cosmetics, Agosto (1950).
13. - Kunz, E.C. and Luthy, M.: *U.S. pat. 2 293 551* (1943).
14. - Althouse, P.M., Hunter, W.G. and Triebold, H.O.: *J.Am. Chem. Soc.* 25, 257-258, (1947).
15. - Navarre, M.G.: *Cosmetics 1949-1951 progress reviews*, *The Per fumery and Essential Oil Record*, 43, 1, 14 (1952).

16. - Hilfer, H.: Fatty Acid Esters. Drug and Cosmetic Industry, 72, -
1, 38, (1953).
17. - Peel, N.S.: Drug and Cosmetic Industry, 72, 3, 376, (1953).
18. - Jannaway's, S.P.: Glycerin in hair Preparation, The American - -
Perfumery and Essential Oil Review, 61, 4, 285, (1953).
19. - Navarre Maison, G.: Isopropyl myristate, The American Perfume-
ry and Essential Oil Review, 437, (1953).
20. - Chadwick and Pears, G.S.: Isopropyl myristate, Journ. Soc. Cos-
metic Chemists, 2, 3, 105, (1951).
21. - Pears, G.S.: Isopropyl myristate, The Perfumery and Essential -
Oil Record, 44, 3, 84, (1953).
22. - Drug and Cosmetic Industry, 73, 1, 88, (1953).
23. - Schwartz, Warren and Goldman: Ann. Allergy, 8, 63, (1950).
24. - South Shore Experimental and Research Laboratories, Inc. Islip, -
New York.
25. - Zondek, B.: Las hormonas de ovario y del lóbulo ant de la hipófi -
sis, pág. 33-39 (1925).
26. - Figueiredo Cardoso, A.: Algunas consideraciones farmacotécni- -
cas sobre excipientes para pomadas, Belém-Para (1952).
27. - Peck, S.: Drug and Cosmetic Industry, Gennaio (1953).
28. - Sollmann, T.: A Manual of Pharmacology (1948).
29. - Starkenstein: Tratado de Farmacología, Toxicología y el Arte de -
Recetar (1946).
30. - Busse, L.W.: Ointments, Cerats, Plasters, Cataplasms, Ameri -
can in Pharmacy, 2ª ed., pág. 316 (1948).
- 4a. The Merck Index, 8th Ed., pags. 590-591.
- 4b. Tran Anh Tuan: Perfumerie, Cosmetique, Savons 13 (6), págs.
454-457, (1970).
- 4c. Iolanda Rovigati da Silva Jardim: Olearia Vol. 8, págs. 198, -
(1954).

TESIS

Por primera vez en México impresos por computadora

Rapidez extraordinaria

Paseo de las Facultades No. 34 Locales C-D

Tels. 550-86-32 y 550-87-43