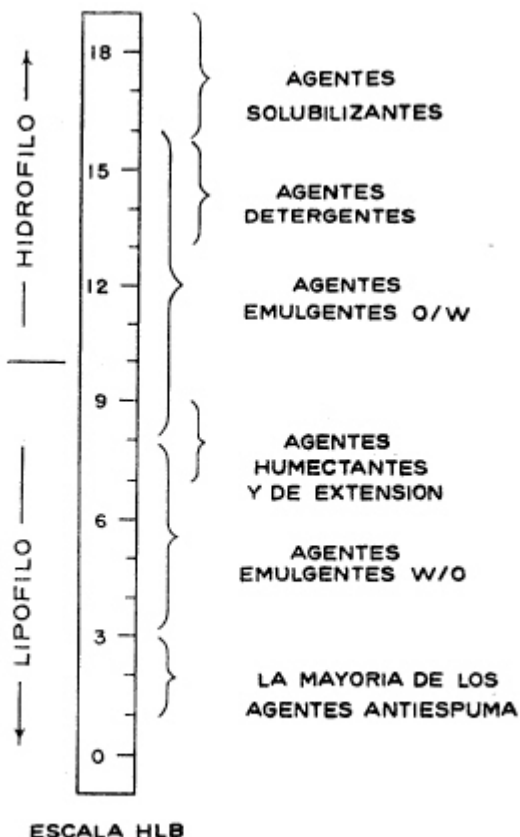


AGENTES TENSOACTIVOS

Probablemente, desde hace mucho tiempo se han utilizado los jabones, arcillas y algunas gomas como agentes humectantes o mojadores, detergentes y estabilizadores de las dispersiones, pero, sin embargo, los agentes tensoactivos sintéticos no se han desarrollado y aplicado ampliamente hasta hace relativamente pocos años.

Características de los agentes tensoactivos. Los agentes tensoactivos son adsorbidos en las interfases agua-aceite a causa de sus grupos hidrófilos ("amantes del agua") o polares, y de sus grupos lipófilos ("amantes del aceite") o no polares. Algunos de los grupos hidrófilos, los cuales se orientan hacia la fase polar, son: $-OH$, $-COOH$, $-SO_4H$, y como ejemplos de grupos lipófilos (también denominados hidrófobos), que se dirigen a la fase no polar, pueden citarse los hidrocarburos alifáticos y cíclicos. Como consecuencia de esta orientación en la interfase agua-aceite, las moléculas del agente superficial forman una especie de "puente" entre las fases polar y no polar, haciendo así que la transición entre ambas sea menos brusca. El agente tensoactivo ha de estar equilibrado en cuanto a poseer la cantidad adecuada de grupos hidrosolubles y liposolubles para que se concentre en la interfase, y de esta forma haga descender la tensión interfacial. Si la molécula es demasiado hidrófila, permanecerá en el interior de la fase acuosa y no ejercerá efecto alguno sobre la interfase, de la misma forma que si es demasiado lipófila se disolverá por completo en la fase oleosa y aparecerá muy poca cantidad en la interfase. Por tanto, un agente superficialmente activo ha de estar formado por una porción hidrófila y otra lipófila, equilibradas de tal modo que cuando se disperse inicialmente en la fase oleosa o en la acuosa, emigre a la interfase y se oriente con el grupo hidrófilo en el agua y el grupo lipófilo en la fase oleosa, del mismo modo que se indica en la figura 5, página 585. Siguiendo la sugerencia de WINSOR¹¹, los compuestos que contienen porciones hidrófilas y lipófilas reciben, frecuentemente, la denominación de agentes *antifílicos* o *anfífilos*. Este mismo autor ha demostrado la importancia del equilibrio hidrófilo-lipófilo de los agentes anfífilos en todo lo referente a los fenómenos de solubilización y emulsificación.

Clasificación hidrófila-lipófila de los sistemas. GRIFFIN¹² ideó una escala arbitraria de valores



que sirviese como medida del balance hidrófilo-lipófilo ("hydrophilic-lipophilic balance: HLB") de los agentes superficialmente activos. Así, por medio de este sistema numérico de índices HLB, indicado en la figura 13, es posible establecer un intervalo de la máxima eficacia para cada tipo o clase de agente tensoactivo, deduciéndose de esta escala que cuanto más alto es el HLB de un agente, mayor es su carácter hidrófilo; así, los Spans, ésteres del sorbitán, fabricados por la Atlas Powder Company, son agentes lipófilos y, por tanto, tienen valores HLB bajos (de 1,8 a 8,6), mientras que los Tweens, derivados polioxietilénicos de los Spans, son hidrófilos y, en consecuencia, tienen valores HLB altos (de 9,6 a 16,7).

FIG. 13. Escala que muestra la extensión de los valores HLB de diversos agentes tensoactivos.

El HLB de algunos ésteres de ácidos grasos y alcoholes polihidroxilados, como, por ejemplo, el monoestearato de glicerina, puede calcularse mediante la fórmula:

$$HLB = 20 \left(1 - \frac{S}{A} \right) \quad [22]$$

en donde S es el índice de saponificación del éster, y A el de acidez del ácido graso. Así, tendremos que el valor HLB del monolaurato del sorbitán polioxietilénico (Tween 20), para el cual $S = 45,5$ y $A = 276$, es:

$$HLB = 20 \left(1 - \frac{45,5}{276} \right) = 16,7$$

Para aquellas otras sustancias con las cuales no es posible obtener buenos índices de saponificación, por ejemplo, los derivados de la cera de abejas y de la lanolina, se emplea la fórmula siguiente:

$$HLB = \frac{E + P}{5} \quad [23]$$

en la que E es el tanto por ciento, en peso, de las cadenas oxletilénicas y P es el tanto por ciento, en pesó, de los grupos alcohólicos polihidroxilados (por ejemplo, glicerina, sorbita) en la molécula. Finalmente, cuando la porción hidrófila del agente tensoactivo está formada solamente por grupos oxietilénicos, la ecuación [23] se transforma en:

$$HLB = \frac{E}{5} \quad [24]$$

donde, de nuevo, E es el tanto por ciento en pesó de óxido de etileno existente en la molécula. Para obtener los valores HLB de los agentes tensoactivos iónicos de los compuestos que contienen óxido de propileno, nitrógeno, etc., y de muchos de los complejos emulgentes naturales; debe emplearse el método original de Griffin, que comprende la preparación y observación de una serie de emulsiones. En la tabla 4 se dan los valores HLB de algunos agentes anfifílicos de uso frecuente.

TABLA 4

Valores HLB de algunos agentes anfifílicos*

<i>Sustancia</i>	<i>HLB</i>
Acido oleico	1
Monoestearato de glicerina	3,8
Monooleato de sorbitán (Span 80)	4,3
Monolaurato de sorbitán (Sean 20)	8,6
Goma arábica	8,0
Gelatina (Farmagel B)	9,8
Métilcelulosa (Metocel, 15 cps)	10,5

Oleato de irietanolamina	12,0
Goma tragacanto . . . ,	13,2
Monooleato de sorbitán poli oxietilénico (Tween 80)	15
Monoláurato de sorbitán poli oxietilénico (Tween 20).	16,7
Oleato sódico	18,0
Lauril sulfato sódico	40

MOORE y BELL¹³ han ideado una clasificación similar del equilibrio hidrófilo-lipófilo asignando a los agentes anfifílicos, del tipo del polioxietileno, los llamados índices *H/L*, que vienen dados por la expresión:

$$H/L = \frac{\text{número de unidades de óxido de etileno}}{\text{número de átomos de carbono de la parte lipófila}} \times 100 \quad [25]$$

Así, por ejemplo, un alcohol hexadecílico (16 carbonos) combinado con cuatro grupos polioxietilénicos tendría un valor *H/L* de

$$H/L = \frac{4 \times 100}{16} = 25$$

El valor *H/L* de un agente muy lipófilo es aproximadamente 20, y el de otro altamente hidrófilo alrededor de 150.

GREENWALD, BROWN y FINEMAN¹⁴ proponen un método de valoración para determinar el carácter hidrófilo-lipófilo de los agentes tenso-activos y de los aceites, en el cual la disolución, en dioxano-benceno, del agente anfifílico o del aceite se valora con agua hasta un punto final de turbidez, y los resultados se expresan por el número de mililitros de agua añadidos para producir una turbidez pronunciada. Se ha comprobado que los valores de algunos ésteres de alcoholes polihidroxilados, obtenidos por este método, se podían equiparar con los valores HLB de Griffin.

TABLA 5

Comparación de las distintas clasificaciones hidrófilas-lipófilas

<i>Sustancia anfifílica</i>	HLB	<i>H/L</i>	<i>Resultados de la valoración con el agua</i>
<i>OPE</i> ₁	3,5	7,1	13,8
<i>OPE</i> ₂	7,8	21,4	16,7
<i>Triton X-45</i>	10,3	35,7	18,4
<i>Triton X-114</i>	12,3	53,7	21,4
<i>Triton X-100</i>	13,5	69,3	23,0
<i>Triton X-102</i>	14,5	87,9	23,6

En la tabla 5 se expone una comparación de los tres sistemas de clasificación estudiados para algunos compuestos de las series Triton (alcoholes alquilarilpoliéter) y OPE (octilfenil polioxietileno) de Rhom y Haas. El subíndice de los compuestos OPE indica el número de moles de óxido de etileno unidos al radical alquilfenílico.

Agentes humectantes. Los agentes tensoactivos han encontrado aplicación práctica como agentes mojadores o humectantes, dispersantes, defloculantes, detergentes, emulsificadores, suspensores y solubilizantes. Cualquier tensoactivo presenta todas estas propiedades en algún grado, pero, en general, domina una de ellas sobre las demás, lo cual hace que se restrinja el empleo de cada agente a una aplicación determinada.

Un *agente humectante* es un tensoactivo que, cuando se disuelve en el agua, hace disminuir el ángulo de contacto y ayuda a desplazar la fase aérea de la superficie, reemplazándola por otra líquida. Entre los muchos ejemplos de aplicación en Farmacia y Medicina de la acción mojantera se encuentran: el desplazamiento del aire de la superficie del azufre, carbón y otros polvos con el fin de alcanzar la dispersión de estos medicamentos en los vehículos líquidos; la separación del aire de la matriz de los algodones y vendajes, con objeto de que las disoluciones medicinales puedan ser adsorbidas por aquéllos para así poder aplicarlas a las diferentes partes del cuerpo; la eliminación del polvo y suciedad de las heridas mediante el uso de detergentes en los lavados de los mismos; y la aplicación de lociones y pulverizaciones medicinales a la superficie de la piel y a las membranas mucosas.

La acción más importante de un agente humectante es la de disminuir el *ángulo de contacto* entre el líquido y la superficie en que se apoya, entendiéndose por ángulo de contacto el ángulo que existe entre la superficie de una gotita líquida y la superficie sobre la cual se encuentran. Como se observa en la figura 14, el ángulo de contacto entre un líquido y un sólido puede variar desde 0° , señal de que el líquido moja completamente al sólido, hasta aproximarse a 180° , cuan-

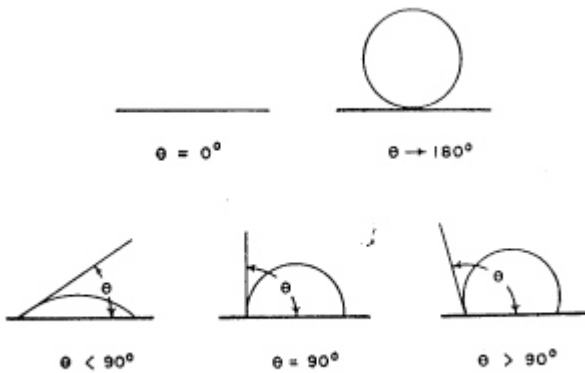


FIG. 14. Ángulos de contacto desde 0° a 180° .

do la acción mojantera es insignificante; pudiendo también presentar cualquier valor intermedio entre estos límites, como se señala en esta figura. El ángulo de contacto que se forma entre una gota de agua y una superficie grasienta es debido a que este líquido, al aplicarlo sobre la citada superficie, la moja de forma incompleta, pero cuando se coloca la gota de agua sobre una superficie de vidrio muy limpia,

aquella se extiende espontáneamente, no existiendo ángulo de contacto alguno, resultado éste que puede interpretarse asignando al agua sobre el vidrio un coeficiente de extensión elevado o estableciendo que el ángulo de contacto entre el agua y el vidrio es cero. Si al agua se le añade un agente humectante apropiado, la disolución se extenderá espontáneamente sobre una superficie, aunque esté engrasada. Para que un agente humectante actúe con eficacia, es decir, para que presente un ángulo de contacto pequeño, deberá tener un valor HLB alrededor de 6 a 9.

Aunque, con frecuencia, se desea determinar la eficacia relativa de los agentes humectantes, éste no es asunto fácil, pues es difícil medir el ángulo de contacto, y porque tampoco pueden utilizarse, en general, los coeficientes de extensión, ya que no se conoce ningún método adecuado para medir directamente la tensión superficial de una superficie sólida. Como consecuencia de todas estas dificultades, en la industria se ha recurrido a ensayos empíricos, entre los cuales el de Draves es uno de los más conocidos. En el *ensayo de Draves* se mide el tiempo que tarda en sumergirse en una disolución humectante, contenida en una probeta graduada de 500 ml, una

madeja de hilo de algodón, previamente pesada. En la actualidad todavía no se ha ideado ningún método adecuado para determinar la aptitud que posee un agente humectante para provocar la extensión de una loción sobre la superficie de la piel y, por esto, las propiedades de extensión de estos productos se siguen valorando, generalmente, de una forma subjetiva.

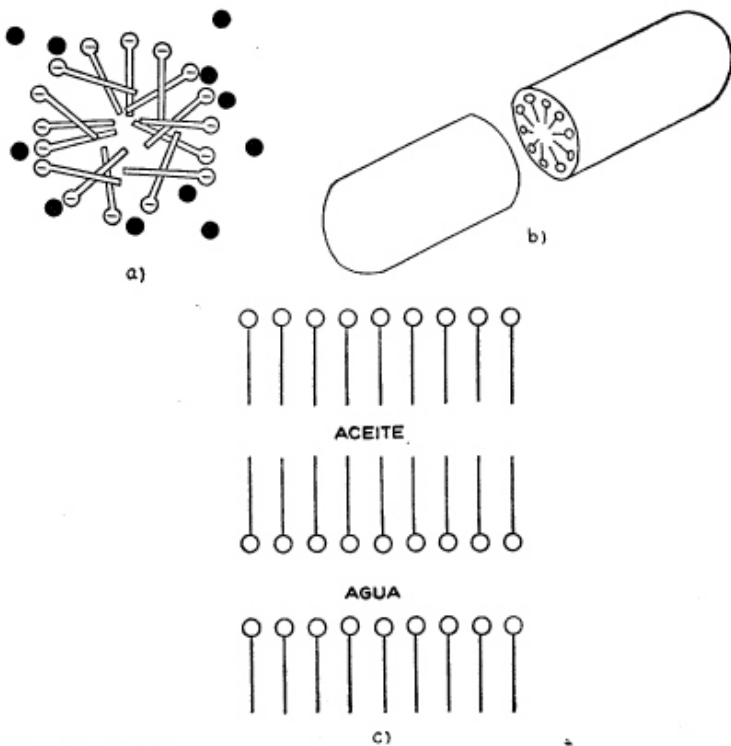


FIG. 15. Micelas. a) La micela esférica, según HARTLEY en *Paraffin-Chain Salts*, Hermann, París, 1936. b) La micela en forma de salchicha, según DEBYE. c) La micela laminar, según MCBAIN.

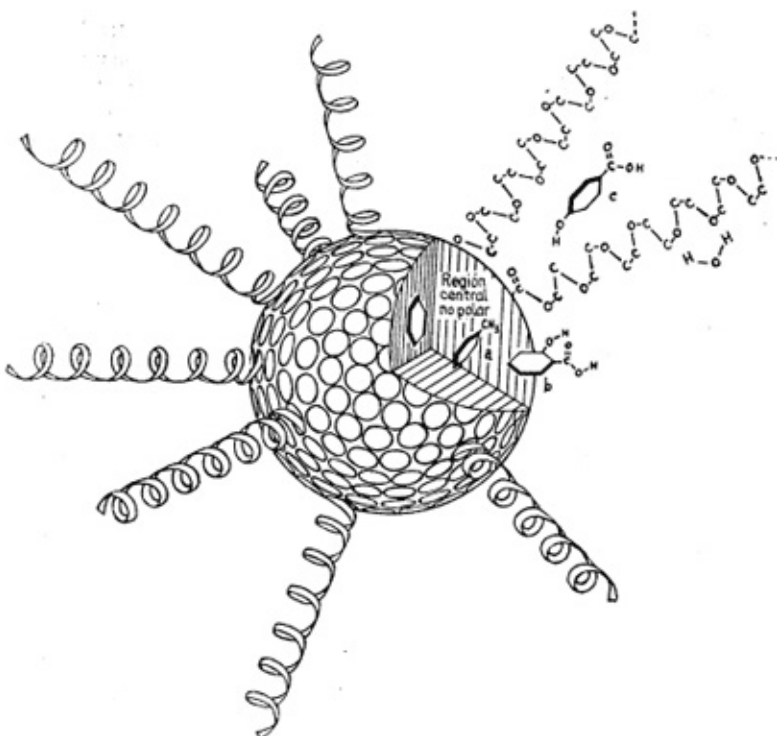


FIG. 16. Representación idealizada de una micela esférica formada por moléculas no polares superficialmente activas. a) Una molécula no polar solubilizada en la región no polar de la micela. b) Una molécula más polar, que presenta una parte incrustada en la zona central y la otra se extiende en la región externa o empalizada formada por las cadenas de polioxietileno. c) Una molécula polar se encontrará en la capa empalizada externa atraída por las fuerzas dipolares a las cadenas de polioxietileno.

Agentes solubilizantes. Cuando un tensoactivo se disuelve o se dispersa en un líquido, aquél queda adsorbido en la superficie de éste. Pero si la concentración de tensoactivo es elevada, existirá un exceso de éste que no puede ser adsorbido en la superficie del líquido y que ha de permanecer en él formando agregados moleculares coloidales, denominados *micelas*. Algunos autores estiman que estas micelas, corrientemente formadas por 50 a 150 moléculas o iones del agente tensoactivo, se encuentran en la disolución acuosa en forma esférica, cilíndrica (tipo salchicha) o incluso en forma de placas laminares con las porciones hidrocarbonadas no polares orientadas hacia el centro de la micela. Estas diferentes formas están esquematizadas en la figura 15.

WINSOR ha sugerido la existencia, en la disolución, de un equilibrio intermicelar entre las micelas esféricas y las laminares.

Si el lector está interesado en conocer con detalle esta teoría y sus aplicaciones, deberá consultar el tratado del citado autor¹¹.

Los *agentes solubilizantes* son compuestos anfífilos que permiten preparar disoluciones acuosas, de concentración un tanto elevada, de sustancias inmiscibles o parcialmente miscibles con el agua. El empleo de agentes solubilizantes en Farmacia no es reciente, pues ya en 1892, dos farmacéuticos, ENGLER y DIECKHOF¹⁵, solubilizaron un gran número de compuestos en disoluciones jabonosas.

El cresol, que solamente es soluble en agua en una proporción de alrededor del 3 %, sin embargo, se disuelve en una disolución jabonosa hasta un 50%, dando lugar a un

producto denominado disolución jabonosa de cresol. Probablemente, lo que ocurre es que los hidrocarburos no polares se disuelven en el interior de las micelas del agente tensoactivo, mientras que las moléculas de las sustancias parcialmente miscibles en agua, como es el caso del cresol, se orientan con la parte no polar hacia el interior de la micela y la porción polar entre la capa de las cadenas del tensoactivo que sobresalen en la fase acuosa circundante de la micela, la cual recibe el nombre de *capa empalizada*.

En la figura 16 está representada esquemáticamente, en forma idealizada, una micela esférica de un agente solubilizante no iónico, monoestearato de polioxietileno, y las posiciones relativas de las diferentes sustancias solubilizadas en ellas. El esquema ha sido hecho de acuerdo con la sugerencia de REICH¹⁶, según la cual una micela no iónica puede representarse como una gotita minúscula de aceite, formada por las proporciones hidrocarbonadas de las moléculas del agente tensoactivo, con los tentáculos ondulantes de polioxietileno sobresaliendo de la superficie de la gotita. En esta figura, la molécula de benceno y la de tolueno, no polares, están representadas como solubilizadas en el interior hidrocarbonado de la micela; la del ácido salicílico, con más carácter polar, se encuentra orientada con la parte no polar de la molécula dirigida hacia la región central de la micela y el grupo polar hacia las cadenas hidrófilas, cuyas espirales están sumergidas en el medio acuoso; y, finalmente, la del ácido parahidroxibenzoico, molécula predominantemente polar, se encuentra completamente dentro de la región empalizada, es decir, entre las cadenas hidrófilas.

La solubilización ha sido empleada en Farmacia para preparar esencias¹⁷, preparados resinosos y de alquitrán de hulla¹⁸, fenobarbital¹⁹, sulfonamidas, vitaminas, hormonas y colorantes. O'MALLEY y col.¹⁷ investigaron la acción solubilizante, en el agua, del Tween 20 (Atlas Powder Co.) sobre la esencia de menta piperita, y presentaron sus resultados en forma de diagrama triangular, como se muestra en la figura 17, comprobando que al añadir gradualmente agua en una mezcla 50:50 de esencia de menta y Tween 20, el sistema pasaba de ser una mezcla homogénea (región I) a un gel viscoso (región II), pero añadiendo sucesivas cantidades de agua se formaba, de nuevo, una disolución clara (región III), que luego se separaba en dos capas (región IV). Esta sucesión de cambios corresponde a los resultados que se obtendrían al diluir un concentrado de esencia de menta en el proceso de mezcla y preparación del medicamento. Por tanto, los análisis de este tipo pueden proporcionar al investigador farmacéutico orientaciones importantes para la formulación de los sistemas de medicamentos solubilizados.

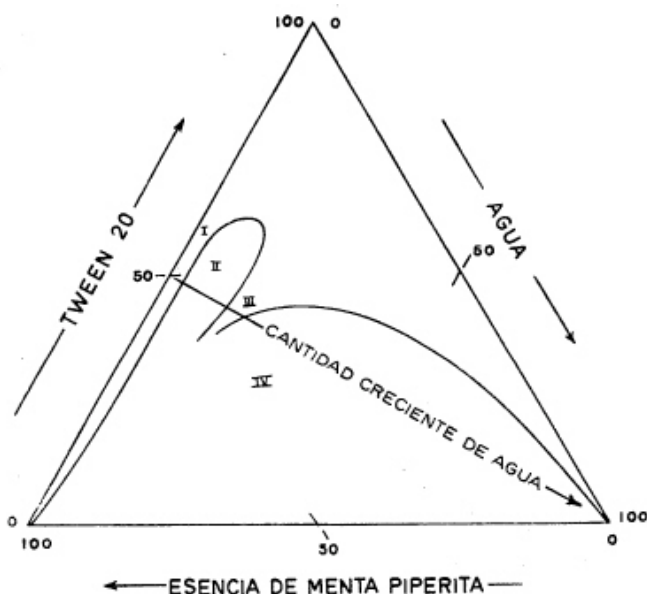


Fig. 17. Diagrama de fases del sistema ternario: agua, Tween 20 y esencia de menta piperita.

Agentes espumantes y antiespumantes. Muchas disoluciones de agentes tensoactivos producen espumas estables cuando se mezclan íntimamente con el aire. La espuma es una estructura relativamente estable formada por bolsas o burbujas de aire encerradas en el interior de películas delgadas de líquido, es decir, una dispersión de un gas en un líquido que se estabiliza por medio de un *agente espumante*. La espuma se disipa o deshace a medida que se va eliminando el líquido de la zona que rodea a las burbujas de aire, pues finalmente la película líquida colapsa. Los *agentes antiespumantes*, como el alcohol, éter, aceite de ricino y algunos agentes tensoactivos, pueden emplearse para destruir la espuma. Las espumas tienen, algunas veces, aplicaciones farmacéuticas, pero, en general, son incómodas, y cuando es posible se evitan o destruyen. El

inconveniente de la formación de espuma en las preparaciones farmacéuticas de líquidos solubilizados constituye un serio problema en la formulación.

Detergentes. *Los detergentes* son agentes tensoactivos que se emplean para separar la suciedad de cualquier tipo de superficie. La detergencia es un proceso complejo, por el cual se separan las sustancias extrañas de las superficies, en el que están incluidas muchas de las acciones características de los agentes tensoactivos específicos, como el mojar, inicialmente, la suciedad y la superficie que va a ser limpiada, la defloculación y suspensión, la emulsificación o solubilización de las partículas de suciedad y, algunas veces, la formación de la espuma para extraer y eliminar las partículas extrañas. Teniendo en cuenta que un detergente posee una combinación de diversas propiedades, su eficacia se comprueba mejor mediante ensayos reales practicados sobre los materiales que se desan limpiar.

En el capítulo 21 se estudian otros estabilizadores de las dispersiones, entre los que se incluyen los agentes defloculantes, peptizantes y emulsificantes.

Acción antibacteriana de los agentes tensoactivos. Muchos de los agentes superficialmente activos actúan en la superficie de las células y bacterias, reduciendo la tensión superficial e interfacial como consecuencia de su adsorción y extensión. La penetración del hexilresorcinol en la lombriz intestinal aumenta en presencia de un detergente, pero, sin embargo, si se añade un exceso de detergente, para rebajar bruscamente la tensión superficial, la velocidad de penetración del medicamento desciende casi hasta cero. Probablemente, a esta concentración el medicamento se solubiliza en las micelas o se forma un complejo entre el medicamento y el detergente, lo cual evita su ulterior penetración²⁰.

La actividad antibacteriana de los agentes tensoactivos, en particular la de los compuestos cuaternarios, que es bien conocida, depende no sólo de los fenómenos interfaciales, sino también de otros importantes factores. Estos agentes son adsorbidos sobre la superficie celular, y es de suponer que se produzca la destrucción de las células al aumentar la permeabilidad de la membrana celular lipoidea. Por tanto, la muerte de los microorganismos es debida a la pérdida de sustancias esenciales para la vida celular. Tanto los microbios Gram positivos como los Gram negativos son sensibles a la acción de los compuestos cuaternarios catiónicos; sin embargo, las bacterias Gram positivas son atacadas con más facilidad por los agentes aniónicos que las Gram negativas. Los tensoactivos no iónicos son los agentes antibacterianos menos eficaces, ya que, en realidad, éstos favorecen, en lugar de inhibir, el crecimiento de las bacterias, posiblemente por proporcionar los ácidos grasos de cadena larga en una forma tal que son metabolizados con facilidad por el microorganismo.