Aplicación de los Terpenos en la Fabricación de Resinas Sintéticas

Estudiante LEOPOLDO WEINBERGER

Facultad de Química y Farmacia

El grupo de los terpenos es uno de los grupos de la química orgánica de más aplicación práctica. Es por todos conocida la enorme aplicación de éstos en perfumería, campo en el cual han adquirido inusitada importancia, en la fabricación de caucho sintético, etc. En los últimos tiempos han adquirido singular aplicación en la fabricación de resinas sintéticas y en particular en la fabricación de las llamadas resinas "alkyd".

Se llaman resinas alkyd (palabra proveniente de al—alcohol, y de cid—ácido, habiéndose puesto kyd en lugar de cid por eufonismo) a ciertos compuestos resultantes de la interesterificación de un polialcohol y un ácido polibásico con eliminación de agua, produciéndose a veces intraesterificaciones y otras reacciones que tienen caracter secundario. La funcionabilidad del sistema es decidido por aquellos grupos que proporcionan centros reaccionantes; también tienen que estar presentes otros grupos reactivos potenciales, que no son funcionales, pues no construyen directamente el polímero alkyd.

Es de interés hacer notar que las propiedades resinificantes de estos ésteres ya se conocían desde 1847, pero debido a causas diversas, recién han obtenido aplicación desde época muy reciente, desde 1928. Aunque esta nueva industria no ha desplazado a las resinas naturales del mercado, podemos afirmar que las resinas alkyd están adquiriendo día a día más importancia por sus enormes aplicaciones y sus excelentes resultados, muy superiores en muchos aspectos a las resinas naturales, y no nos extrañaría si en un futuro próximo se impusiera sobre éstas.

Es en este amplio campo industrial, donde tienen gran importancia los terpenos, ya sea en la obtención directa de resinas sintéticas, ya sea en la obtención de productos intermediarios para la fabricación de resinas alkyd.

En el presente artículo intentaremos dar una breve reseña de la aplicación de los terpenos en este amplio campo de la química.

—

A partir de los terpenos se pueden formar resinas sintéticas:

a) por polimerización de terpenos;
b) por polimerización de terpenos con otras materias resinosas;
c) por combinación con cresoles o fenoles, formando productos intermediarios los cuales reaccionando con formaldehido u otro compuesto, forman resinas
d) por condensación con anhidrido maléico produciendo un anhidrido de un ácido dibásico, los cuales con alcoholes polivalentes forman resinas alkyd.

Los terpenos tienen la propiedad de polimerizarse al ser calentadas a ciertas temperaturas. Calentando el alfa pineno a 270° se forma un diterpeno $C_{20}H_{36}$. También muchos terpenos se polimerizan rápidamente si se ponen en presencia de ácidos, y por último también el cloruro de aluminio produce una acción catalítica formando terpenos polímeros, los cuales se secan en presencia de aire bajo forma de capas delgadas.

El empleo del Cl_3Al produce un grado superior de polimerización y C. A. Thomas dice que usando este catalizador se puede formar una resina dura y quebradiza a partir del pineno y los hidrocarburos aromáticos. Sin embargo Carmody demostró que los hidrocarburos aromáticos no reaccionan bajo estas condiciones. W. Steinkopf y M. Freund obtuvieron un polímero cristalino por acción del cloruro de aluminio sobre el pineno.

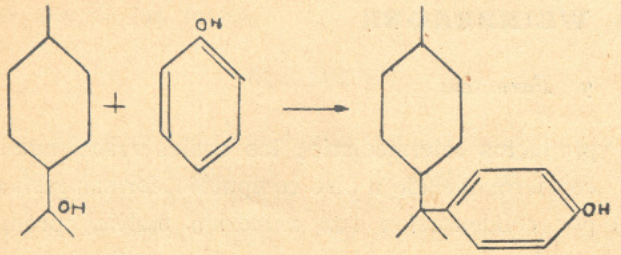
Si se usa como catalizador una gran cantidad de ácido mineral, se forman hidrocarburos de gran peso molecular.

Carmody ha demostrado también que el disolvente no interviene en la reacción de polimerización. Este disolvente puede ser el tolueno, el benceno, xileno, etc. Al final de la reacción el disolvente puede ser recuperado.

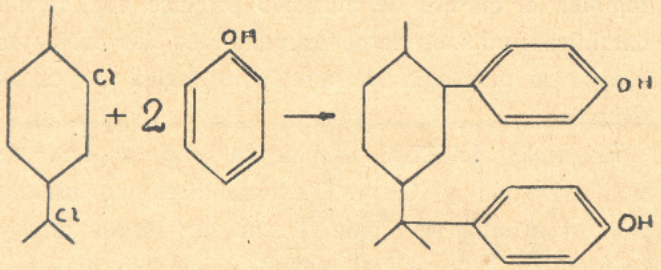
Todos estos polímeros tienen propiedades resinosas. Muchos investigadores americanos han obtenido los dimeros y trímeros, ofreciéndolos en escala comercial. Sin embargo éstos no han obtenido gran importancia pues se secan muy lentamente y las capas duras obtenidas son muy quebradizas. A pesar de ello los investigadores no han cejado en este aspecto, pues se ha establecido que si se obtuviera un suficiente grado de polimerización, estas resinas serían apropiadas para el uso con aceites secantes. El azufre también reacciona con el pineno, y si agregamos un exceso de aquel se produce una materia resinosa.

Actualmente están siendo ofrecidas en el mercado las resinas terpeno-fenólicas. El método de formación de estas resinas es muy sencillo, consistiendo en la

condensación del grupo alcohol terciario u olefínico con el fenol en posición para en presencia de ciertos catalizadores que son generalmente ácidos minerales.



Pero se pueden obtener también estas resinas por el método de Hönel y Zinke que consiste en esencia en la condensación de los fenoles con los derivados halogenados de los terpenos en presencia de Cl_2Zn. Obtendremos un derivado mono o difenólico según que partamos de un derivado mono o dihalogenado:

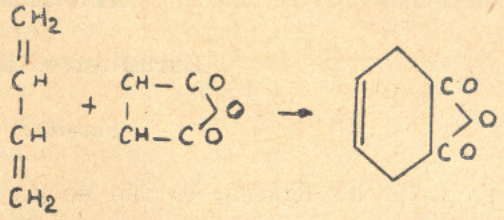


Otro método de obtención de resinas terpeno fenólicas es el de Rosenblum que consiste en agregar el terpeno al fenol en presencia del formaldehido y un ácido mineral como catalizador.

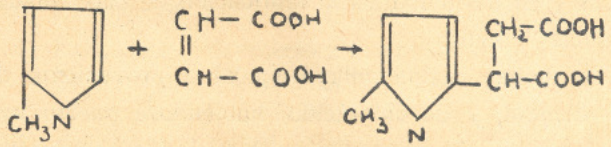
Se pueden variar las propiedades de estas resinas condensándolas con formol y según las condiciones de la reacción se pueden formar resinas muy reactivas o poco reactivas.

Una gran ventaja de estas resinas terpeno-fenólicas es que los grupos terpénicos incrementan la solubilidad de las resinas fenólicas en aceites secantes.

Como hemos dicho, la más importante aplicación de los terpenos en la formación de resinas sintéticas es la fabricación de las resinas alkyd a partir del producto de condensación del anhidrido meléico con los terpenos. Todo este grupo de productos está basado en la síntesis de Diels y Alder. Esta síntesis puede ser considerada de una manera general como una reacción entre un sistema conjugado carbono-carbono y otro sistema conjugado carbono-oxígeno. A estas síntesis se les llama también síntesis diénicas. Podemos dividirlas en "normales" y "anormales". Las síntesis normales comprenden la adición de un compuesto alfa beta carbonilo no saturado, a un dieno conjugado formándose un derivado ciclado. Un ejemplo de este tipo de reacción lo tenemos en la adición del anhidrido maléico o del anhidrido crotónico al butadieno. Cuando usamos el anhidrido maléico resulta el Δ^4 anhidrido tetrahidroftálico.



El tipo de adición anormal puede ser ilustrado por la adición de aldehido crotónico al pirrol, o por la adición del ácido maléico al metil pirrol. En este tipo de reacción no se produce un ciclo, mientras que se forma ácido alfa-metil pirrol-succínico.

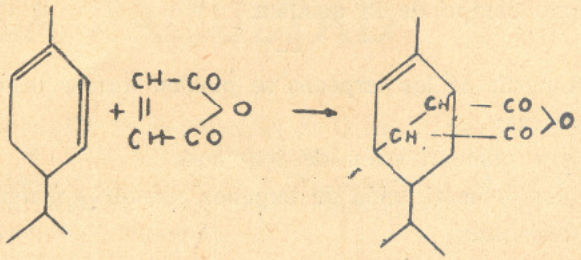


Estos dos ejemplos nos ilustran con respecto a los dos únicos tipos conocidos de reacciones diénicas aunque hay variaciones secundarias de cada tipo. Por esta síntesis, ciertos terpenos reaccionan con el anhidrido maléico y compuestos similares con dobles enlaces conjugados, formando un nuevo anhidrido de un ácido dibásico.

La síntesis del anhihdrido terpeno-maleico comprende los dos tipos de reacción, la normal y la anormal. La síntesis de Diels-Alder no se produce solamente con un dieno con dobles enlaces conjugados, pues las reacciones del tipo anormal requieren solamente la presencia de un hidrógeno que pueda emigrar con facilidad, es decir, que los dobles enlaces están en equilibrio tautomérico, y Peterson ha obtenido el producto de reacción del anhidrido maleico con el alfa-terpineol.

Podemos presentar como ejemplo para la preparación del anhidrido terpeno maleico como base para resinas, la reacción del anhidrido maleico con el alfa-felandreno y el alfa-terpineno, aunque se han observado también reacciones con pineno, dipenteno, terpinoleno, careno, etc.

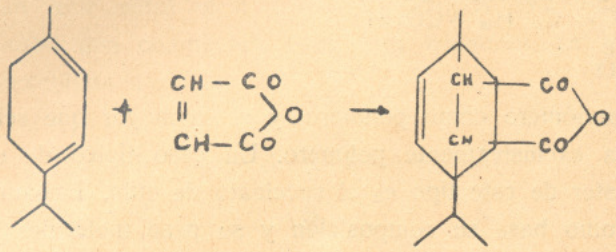
Diels y Alder investigaron la adición del anhidrido maleico al terpeno y demostraron que el alfa-felandreno reacciona con el anhidrido maleico para producir un compuesto cíclico:



Estos autores encontraron altos rendimientos del

derivado ciclado, que representa una síntesis diénica normal.

Diels, Alder y Koch, al hacer reaccionar el alfa-terpineno con el anhidrido maleico, constataron la formación de un producto de adición aceitoso y espeso:



Se ha constatado la formación de aproximadamente 50 % del producto monómero. Posteriores investigadores, entre ellos Littman, observaron que conjuntamente con el compuesto de adición formado se producía un co-producto resinoso no volátil. Investigaciones posteriores en la química de estas dos reacciones, indicaron que los productos monómeros de adición iban acompañadas de cantidades definidas de sustancias polímeras de propiedades diferentes del correspondiente monómero. A causa de estas observaciones fué necesario aislar y examinar varias de estas sustancias polímeras, tanto para estudiar su estructura, como la de los productos de adición monómeros. Estos polímeros fueron obtenidos en una primera faz como residuo de la destilación al vacío de la mezcla que resulta de la reacción. Estos residuos son extraídos con éter, separados de su disolvente y analizados. La estructura del compuesto de adición monómero fué confirmada por la identificación de los productos de la pirólisis. Los dos compuestos se descomponen casi cuantitativamente en p—cimeno y anhidrido succínico.

La fabricación de estos anhidridos terpeno-maleicos se realiza mezclando sus componentes a unos 115 grados, o disolviendo separadamente estos componentes apropiados como nafta o tetracloruro de carbono, mezclando las dos soluciones y evaporando los disolventes.

La investigación de la estructura de los componentes de los anhidridos terpeno-maleicos indican factores que influyen en su fabricación industrial. Por el hecho de ser un anhidrido de un ácido dibásico, puede ser hidrolizado con álcalis y esterificado con mono o polialcoholes. Sin embargo, diversas experiencias hechas al respecto indican que estas bases resinosas son más resistentes a los álcalis que otros anhidridos; esto, probablemente sea debido a la parte polímero resinosa de la resina. Esta diferencia entre el anhidrido terpeno-maleico y los demás anhidridos en general y el ftálico en particular es aún más pronunciada en el caso de los ésteres glicólicos de estos anhidridos terpeno-maleicos.

Como ya hemos dicho, pueden obtenerse productos resinosos esterificando los anhidridos terpeno-maleicos con polialcoholes y aún con alcoholes monovalentes, dando compuestos hasta cierto punto cristalinos debido a su heterogeneidad de composición, como veremos más adelante. Los anhidridos terpeno-maleicos se usan bastante extensivamente en la fabricación de resinas alkyd, pero su uso es económicamente bastante impedido, dado que su costo es relativamente elevado con respecto a las resinas derivadas del anhidrido ftálico.

Sin embargo, las resinas en las cuales el anhidrido terpeno-maleico reemplaza en una proporción molecular al anhidrido ftálico, son más solubles en los disolventes ordinarios, aceites secantes, etc., o sea, en los más baratos, esto compensa en cierto sentido el elevado costo del anhidrido terpeno-maleico. De aqui una de sus grandes aplicaciones. Las resinas alkyd a base de estos anhidridos, se usan mucho también en la manufactura de esmaltes y revestimientos decorativos, debido a su buena adhesión, excelente fluidez, y por poder obtenerse con ella, revestimientos parejos, sin montículos.

Estas resinas alkyd aceleran la acción de los secantes comunes y en muchos casos reducen la cantidad de secante necesario. Esto se debe a que los anhidridos terpeno-meleicos tienden a formar peróxidos que catalizan la polimerización de los aceites secantes y por lo tanto la formación rápida de la película recubridora. Cuando estas resinas alkyd, modificadas con aceites secantes ácidos, se mezclan con nitro celulosa, se combinan las propiedades de ambas lacas y barnices, secan rápidamente, solidificándose en películas duras que retienen su flexibilidad largo tiempo.

Constitución de las resinas alkyd a base de anhidridos Terpeno-Maleicos

En la formación de una molécula macroquímica se distinguen dos tipos de polimerización:

a) donde el polímero está formado por combinación aditiva del monómero, y

b) donde el polímero no es más que un múltiplo del monómero, pero con separación de moléculas simples, como agua, alcohol, o ácidos hidrácidos.

Considerando el campo de las materias naturales, el caucho cae en la clasificación a) y la celulosa en la b):

$$n(C_5H_8) \rightarrow (C_5H_8)n$$
$$n(C_6H_{12}O_6) \rightarrow (C_6H_{10}O_7)n + nH_2O$$

La formación de caucho a partir del isopropeno es un caso de polimerización aditiva mientras que la

celulosa puede ser considerada como proveniente de la deshidratación de la glucosa y se le llama polimerización por condensación o multicondensación.

En el campo de las resinas, la formación de ésteres a partir de glicol y anhidrido terpeno-maleico, cae en la categoría de multicondensación, a pesar de ser un anhidrido de un ácido, pues se considera que este anhidrido actúa como el ácido bibásico correspondiente:

$$OH-CH_2-CH_2-OH + HOOC-C_{12}H_{19}-COOH \rightarrow OH-CH_2-CH_2-O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-C_{12}H_{19}-COOH$$

$$OH-CH_2-CH_2-OH + \underset{\underset{O=C}{|}}{C_{12}H_{19}}-\underset{\underset{O}{|}}{C}=O \rightarrow$$

$$OH-CH_2-CH_2-OCO-C_{12}H_{19}-COOH$$

La constitución de estas resinas poliácido-polialcohólicas han sido el objeto de profundas investigaciones por parte de Carothers, Kienle, Hönel, etc.

Los estudios de Carothers y sus colaboradores, en la esterificación de ácidos dibásicos y glicoles, han establecido definitivamente que la undad base en esta polimerización, como se ve en las reacciones anteriores, puede ser representada así:

$$-O-R-O-CO-R'-CO-$$

Más tarde se probó que si el número de átomos contenidos en la cadena unidad es cinco, el producto es monómero y cíclico, si es seis, puede ser tanto monómero como polímero, y si es mayor que seis, es exclusivamente polímero. Un caso típico de un ester de este tipo es el succinato de etilo. Tomando como base su composición y su peso molecular se ha establecido la siguiente fórmula:

$$OH[(CH_2)_2-O-CO-(CH_2)_2-CO-O]_{21}-OH$$

Se han preparado ésteres de este tipo, cuyo peso molecular oscila entre 1400 y 5000, siendo todos sólidos monocristalinos, y tomando el caso concreto del succinato de etilo, diremos que este tiene un peso de 3000 y un promedio de 20 unidades estructurales.

Ya hemos dicho que el mecanismo de la formación de resinas alkyd es una esterificación, por lo anto como primer resultado, puede ser la formación de un éster simple:

$$HO-(CH_2)_2O-CO-(CH_2)_2-COOH$$

A su vez pueden combinarse dos de estos ésteres y formar:

$$HO-(CH_2)_2O-CO-(CH_2)_2O-CO-(CH_2)_2-O-CO-(CH_2)_2-COOH$$

y así sucesivamente dar moléculas esterificadas de cada vez mayor longitud.

La dirección del crecimiento molecular, sobre la base del conocimiento de la reacción orgánica, excepto en la formación de ciclos, se llevará a cabo en una dirección, es decir, linealmente, no importando hasta que lejos continue. El límite superior de este crecimiento molecular es evidentemente determinado por factores puramente físicos, particularmente el incremento de la viscosidad de la resina que impide la difusión del co-producto volátil. Esta viscosidad también hace disminuir la movilidad y concentración de grupos reactivos. El límite práctico que alcanza el peso molecular dependerá de la temperatura y presión, de la superficie, espesor, etc. de la masa reaccionante, y en consecuencia, de la conveniente coordinación de estos factores, dependerá la obtención de polímeros de gran peso molecular. Esto está plenamente confirmado, pues Carothers preparó superpoliesteres con pesos moleculares que oscilan entre 10.000 y 20.000. A partir de estos superpolímeros lineales, pueden obtenerse fibras fuertes, flexibles y transparentes.

En la bibliografía revisada no hemos podido encontrar detallada y específicamente la estructura de las resinas alkyd a base del anhidrido terpeno maleico, pero dada su perfecta similitud funcional, como se ve claramente en las fórmulas anteriores, con el anhidrido ftálico, podríamos representar la estructura del glicolato terpeno-maleico de la siguiente manera, basándonos en la fórmula propuesta por Kienle para las resinas glicoftálicas:

$$HO-R-R'-R-R'-R-\qquad\qquad-R'-COOH$$

Se puede construir otro tipo de estructura molecular polímera donde las cadenas lineales pueden fusionarse unos con otros en ciertos puntos, con la formación de una especie de red donde la estructura molecular es muy compacta y compleja. Desde este punto de vista, podemos considerar que las cadenas formadas del glicerol con el anhidrido terpeno-ma-

leico, sostendría grupos hidroxilados así:

```
HO—R—R'—R—R'—R————————R'—COOH
   OH    OH    OH
```

Como se ve en la fórmula, estas cadenas se pueden unir entre si a través de grupos hidroxilos, dando una complicada estructura tridimensional representada así:

```
.....—A—B—A—B—A—B—A—B—A—
        |         |         |
        B         B         B
        |         |         |
.....—A—B—A—B—A—B—A—B—A—
            |         |
            B         B
            |         |
.....—A—B—A—B—A—B—A—B—.....
```

donde A representa el glicerol y B el anhidrido terpeno-maleico. De esta manera, en contraste con el polímero lineal, el crecimiento molecular re sealiza en varias dircccciones. La formación de este polímero tridimensional puede ser caracterizada por tres etapas, conocidas como A, B y C, dependiendo cada uno de la extensión de la polimerización. En la etapa A, el producto inicial es fusible y soluble y más o menos rápidamente atacable por agentes químicos. La B es una etapa intermediaria donde el compuesto es difícilmente fusible y menos soluble en los disolventes, pero a pesar de ello puede ser moldeado por la acción del calor y la presión. La etapa B pasa a la C bajo un tratamiento posterior. La resina bajo esta forma representa el producto de condensación final el cual es insoluble e infusible. La formación de estas tres etapas en la formación de resinas sintéticas, se aplica prácticamente en la fabricación de bakelita, pudiéndose obtener las tres clases de bakelita, A, B y C, correspondientes a las tres etapas respectivas.

En contraste con lo dicho más arriba, las moléculas largas tienden a ser solubles en todos los estados de polimerización. En una solución, las moléculas solubilizadas están solicitadas por dos formas, una, la tendencia a la formación de la cadena lineal y la otra a los resultados de la solubilidad. Desde ciertos puntos de vista, el polímero lineal puede ser considerado como un cristal lineal construído en una sola dirección. En un cristal verdadero, la cohesión en todas direcciones es debido a las fuerzas de valencias secundarias. Disolviendo o sublimando un cristal ordinario, se produce una desintegración en todas direcciones, mientras que disolviendo un cristal lineal, o sea, una molécula larga, resulta solamente una separación lateral Las moléculas "fibrosas" pueden estar en una colocación casual en una solución, pero nunca pierden su identidad como tales.

En la etapa A la resina se considera como existente bajo forma de líquido, donde las moléculas son relativamente pequeñas y tienen rotación libre. Enfriando esta resina, pero fundida, resulta una red de fuerzas de valencias secundarias. La etapa B de la resina es ordinariamente caracterizada por una gran elasticidad, aspecto de caucho, etc., y por último en una polimerización más avanzada, la resina entra en su forma final donde es ligeramente elástica.

En la etapa C todas las unidades pueden ser consideradas como atadas en una gran molécula, mantenida unida esencialmente por fuerzas de valencias primarias. Las redes de la etapa B comprenden ambas, las fuerzas de valencias primarias y secundarias. Calentando la masa, se rompen ls uniones de valencias secundarias resultando una red de uniones de valencias primarias.

En la reacción para la formación de resinas alkyd usamos un ácido monobásico como catalizador, debido a que la dirección de la esterificación es modificado en cierta exensión, pues el ácido actúa como agente retardador del crecimiento tridimensional.

Si calentamos prolongadamente la resina, ésta pasa del estado sol al gel; en la etapa sol, la resina es flexible, resistente y soluble y puede ser usado con lacas de nitrocelulosa. Kienle y Schlingman han hecho aplicaciones posteriores de la teoría de la polimerización tridimensional en la producción de resinas alkyd flexibles y convertibles por el calor. Aquí la estructura es tal, que estos polímeros están ligados a través de uniones de valencias primarias a moléculas resinosas. Hönel, en un extensivo trabajo de investigación de las varias etapas de la formación de resinas alkyd, ha descrito el producto final como poseyendo una estructura de cadena abierta, una estructura de anillo cerrado, o una combinación de ambas. Se cree por lo tanto que las resinas alkyd modificadas, tienen una estructura lineal bidimensional, estructura similar a la propuesta por Carothers para un ácido dibásico y un alcohol bivalente.

Antes de concluir debemos decir que no hay ninguna evidencia química en base del cual se pueda formular la estructura final del estado infusible: mientras es aparentemente evidente que hay uniones cruzadas entre las cadenas, la naturaleza de estas uniones queda por determinar.

BIBLIOGRAFIA

F. M. Sommler y K. G. Jonas. Ber., **47** - 2078 (1914)
W. Steincopf y M. Freund. Idem, **47** - 411 (1914)
A. Bluman y O. Zeitchel. Idem, **46** - 1178 (1913)
M. O. Carmody. J. Am. Chem. Soc., **59** - 1312 (1937)
B. I. Brooks y I. W. Humphrey. Idem, **40** - 844 (1918)

E. R. Littman. Idem, **57** - 586 (1935)
R. H. Kienle y Honey A. G., Idem., **51** - 509 (1929)
E. R. Littman. Ind. Ing. Chem., **28** - 1150 (1936)
R. H. Kienle. Idem, **22** - 590 (1930)
I. Allen Jr., U. E. Meharg y J. H. Schmidt. Idem, **26** - 663 (1934)
R. H. Kienle y C. S. Ferguson. Idem, **21** - 349 (1930)
R. H. Kienle y P. F. Schlingman. Idem, **25** - 971 (1933)
Collected Papers of W. H. Carothers on High Polymeric Substances. Editado por H. Mark y G. Stafford Whitby. Interscience Publishers, Inc. New York, (1940)
Phisical Chemistry of High Polymeric Sistems, por H. Mark. Interscience Publishers, Inc. New York. (1940)
Protectives and Decoratives Coatings. Joseph J. Mattiello. Tomo I. Editado por John Wiley and Sons, Inc. New York (1941)

Nota — Solamente se ha consultado bibliografía existente en las bibliotecas de la Facultad de Química y Farmacia e Instituto de Química.

Las Vías de Introducción de los Medicamentos Sobre la Aplicación Sublingual de la Foliculina

Estudiantes RUBEN SOTO y NELSON BABUGLIA

Laboratorio de Práctica Farmacéutica. Facultad de Q. y Farmacia

I

En la revista Schwerische Medizinische Wochenschrift 72 (18) Basilea, mayo de 1942, aparece un trabajo hecho en los laboratorios "Ciba" realizado por K. Miescher y P. Gasche, en el que comprueban, entre otras cosas que en las ratas albinas castradas, la acción de la hormona sexual femenina en forma de Estradiol (que sería según Schoeller la verdadera hormona folicular) es de 10 a 20 veces más intensa cuando se introduce el farmaco por vía sublingual que cuando se administra estomacalmente; es decir que una misma cantidad de hormona, produce un efecto fisiológico mucho más aparente (aumento del peso del útero) cuando se usa la via sublingual.

Esto significa que la vía sublingual altera menos la hormona que la vía estomacal: por eso la corriente sanguínea aporta mayor cantidad de hormona al ovario cuando la administración es sublingual que cuando lo es estomacal, partiendo desde luego, de iguales dosis.

Antes del citado trabajo, Giesen había observado en mujeres con amenorrea primaria y secundaria, lo mismo que en las castradas , que 150-180 mgrs. de Estradiol en solución alcohólica aplicadas lingualmente, reconstituían el endometrio hasta llegar a la proliferación, mientras que 450 mgrs. de Estradiol en forma de pastillas, no tenían efecto proliferativo por vía estomacal.

Giesen y Hohlweg por otra parte ya habían constatado que en el caso de administrarse la hormona por vía lingual obtenían resultados inflamatorios del útero menores que cuando la aplicación se hacía estomacalmente. En estos casos el aumento del peso del útero no era paralelo a la intensidad de la inflamación.

Otro resultado obtenido por Miescher y Gasche, fué que la administración sublingual de 1 gamma diaria de Estradiol repetida 10 días eran capaces de producir un ensayo de Allen-Doisy positivo (estado de estro completo comprobable en el exudado vaginal por la presencia de células en témpano, los llamados "grumos"), mientras que esto se observava sólo cuando la aplicación era de 5 - 10 gammas diarias por la vía estomacal.

Este ensayo corroboró la relación que había establecido Holweg (1:10).

Los resultados obtenidos tuvieron como prueba definitiva en lugar del ensayo Allan Doisy, la determinación del peso de los úteros; ensayo más sensible que el anterior.

La comprobación de esta diferencia de rendimiento en función de estas dos vías fué realizada por Miescher y Gasche trabajando con 154 ratas albinas castradas, de un promedio de peso de 90 - 105 grs. y comenzando el tratamiento a los 21 días luego de la castración prolongando las aplicaciones 10 días. Las dosis que aplicaban variaban entre ¼ y 50 gammas. A las 24 horas de la última aplicación se hacía la uterotomía y se pesaban los úteros (este período de 11 días permite al útero llegar a su máximo desarrollo).

II

Teniendo en cuenta que la foliculina (estrona) es