

TRABAJOS DE REVISION

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA

PROF. DR. JOSÉ M.^a SUÑÉ

HIDROFILIA DE EXCIPIENTES DE POMADAS: REVISION BIBLIOGRAFICA Y CRITICA

por

J. M.^a SUÑÉ y A. CASTILLO

Ars Pharm. IX, 3-4 (1968)

En 1935 CASPARIS y MEYER (1) proponían por vez primera el concepto de Índice de agua (I. A.) de excipientes hidrófobos o acuo-oleosos de pomadas, como *máxima cantidad de agua retenida de manera relativamente estable por 100 g de excipiente anhidro a la temperatura ordinaria* (20° C). Utilizaron para ello un método con dos fases; incorporación de la máxima cantidad de agua y determinación analítica de la incorporada.

Para la *incorporación de la máxima cantidad* según dichos autores se opera de la siguiente manera: Se incorpora al agua fría (debe entenderse a temperatura ambiente), en gran cantidad a la grasa derretida colocada en un mortero y se remueve con ayuda del pistilo hasta enfriamiento. Después, si es necesario, se añaden sin dejar de agitar pequeñas cantidades de agua hasta que la masa empieza a resbalar. Se deja un rato en reposo y se reanuda el trabajo con lo cual en casi todos los casos sale parte del agua, se amasa groseramente y se elimina el agua no incorporada. Se lleva la pomada durante varias horas a la nevera a temperatura próxima a 0°, después de lo cual se deshiela a temperatura ambiente y por último se trabaja con una espátula sobre placa de vidrio eliminando las gotas de agua que pudieran salir con un papel de filtro. La estancia en la nevera y el trabajado sobre placa se repiten las veces necesarias hasta que no salgan cantidades visibles de agua.

Se repite el ensayo, varias veces, sin conservar en nevera y los resultados son similares a los obtenidos conservando en nevera.

La temperatura influye en la incorporación de agua así como el tiempo por eso siempre que sea posible debe trabajarse a la misma temperatura. Como, a pesar de todo, siempre se dan pequeñas oscilaciones, han de llevarse a cabo muchas determinaciones para obtener valores aceptables.

Para la *determinación cuantitativa* de la cantidad de agua incorporada utilizan el aparato de Pritzker y Jungkuz, de destilación en presencia de un líquido orgánico no miscible en el agua (tetracloroacetileno).

El problema quedaba planteado y en principio, podía parecer resuelto. Planteado el que una de las características más importantes de los excipientes de pomadas era la capacidad de incorporación de agua y resuelto en principio por tener una técnica para determinarla y llegar a unos valores reproducibles.

Sin embargo enseguida se comprobó que el problema no era tan fácil. Por una parte los excipientes de pomadas nunca son sustancias de composición química definida ni de características físicas constantes y por otra todavía se desconoce el mecanismo de retención o incorporación de agua. Ello se traduce en que los valores obtenidos con un mismo excipiente e idéntica técnica no coincidan o incluso sean bastante diferentes.

El estudio de las técnicas propuestas para determinar el índice de agua o hidrofilia de excipientes de pomadas se puede dividir de acuerdo con lo expuesto antes en dos partes:

- A) Métodos utilizados para la incorporación de la máxima cantidad de agua.
- B) Determinación cuantitativa del agua incorporada.

A) *Métodos utilizados para la incorporación de la máxima cantidad de agua.*

Los primeros trabajos sobre incorporación de agua por parte de excipientes de pomadas se han hecho a partir de OSTWALD (2). BARTELG y VAN DER WIELEN (3) hicieron investigaciones sobre la máxima capacidad de incorporación de agua de las mezclas de vaselina blanca Chesebrough con cera, alcohol cerílico y lanolina viendo que el alcohol cerílico anhidro así como la cera pueden aumentar la cantidad de agua incorporada a la vaselina. Sin embargo se puede decir que hasta CASPARIS y MEYER no ha habido análisis sistemáticos sobre la incorporación de agua por parte de los excipientes de pomadas.

A. HALPERN y ZOPF (5) utilizan un método propio para la determinación del I. A. de varias mezclas de alcoholes grasos con vaselina; la incorporación la hacen en mortero añadiendo a 10 gramos de excipiente el agua desde una bureta de 0,5 en 0,5 centímetros cúbicos. Cuando ya no incorpora más agua se lleva la mezcla durante una hora a un baño de hielo. Después se deja que recupere la temperatura ambiente y se trabaja en una tablilla, losa o placa. Si exuda agua se repite el proceso usando 0,1 c. c. menos de agua, tantas cuantas veces sea preciso hasta que se alcance un ensayo en que no exude agua al trabajarla.

El método se diferencia del utilizado por CASPARIS y MEYER tanto en la incorporación que éstos efectúan al principio en gran cantidad y después, si hace falta, complementan con más agua poco a poco, como en la permanencia en nevera y tiempo de reposo que no se fijan en el método de CASPARIS y MEYER mientras que sí se hace en el de HALPERN y ZOPF.

K. MÜNDEL (6) incorpora el agua hasta saturación a la temperatura ambiente, luego calienta ligeramente la masa en baño maría y trabaja de nuevo con algo de agua removiendo hasta enfriamiento. Repite la operación varias veces hasta que al enfriar removiendo se separe agua; se conserva la pomada toda la noche en el termostato a 22°, al día siguiente se reanuda el trabajo en tablero de vidrio separando el agua que se expulsa, se repite el proceso de meter en el termostato toda la noche y trabajar de nuevo al día siguiente hasta que no se separe agua. En este procedimiento no se utiliza nevera como en el de CASPARIS y MEYER y debe calentarse ligeramente en B. M.; por lo demás el método es parecido.

R. HOFER y F. VOGT (7) actúan con 10 gramos de excipiente fundido al b. m. añadiendo el agua *gota a gota*, agitando hasta que de la pomada empiece a salir agua, se agita aún un rato y se lleva a la nevera (5° C) la pomada, que tiene gotitas de agua, durante seis horas al término de las cuales se trabaja en tablero de vidrio secando con papel de filtro las gotitas que rezuman. La permanencia en nevera y el trabajo sobre tablero de vidrio se repite varias veces.

PIERRE VÉLON (8) utiliza para sus determinaciones cápsulas de acero inoxidable que al no ser mojadas por el agua facilitan la mejor absorción por el cuerpo graso o excipiente y, cuando la cantidad incorporada es excesiva, resbalan las gotitas por la pared y se unen en el fondo en un menisco convergente mientras que en la cápsulas de porcelana o vidrio el agua forma una capa delgada adherente. VÉLON propone dos métodos: Uno de ellos que denomina ruptura de la emulsión sobre la mano, que ensaya con 20 gramos de vaselina coleslerinada al 5 %, operando a 20°, y añadiendo el agua *gota a gota*

desde una bureta graduada (hasta ahí el método es idéntico al de HOFER y VOGT) agitando con espátula de madera (la de acero inoxidable impide la emulsificación) lo suficiente para incorporar cada gota de agua que se añade. El final de la operación lo determina sacando de vez en cuando un poco de crema y extendiéndola sobre la piel; la da por terminada en el momento en que la crema se quiebra sobre la piel anotando en este momento la cantidad de agua añadida. Afirma el autor que todavía hay que añadir algunos centímetros cúbicos de agua para que aparezcan gotitas en el fondo de la cápsula siendo más precisa la fijación de la hidrofilia por la rotura de la emulsión sobre la piel que por el fluir del agua. No obstante, considerando el mismo VÉLON que el final de la operación era muy subjetivo utiliza en un segundo trabajo (9) una técnica algo modificada: Como en la anterior utiliza un recipiente inoxidable pero en lugar de espátula de madera siempre porosa, utiliza el asta sobre la que se adhiere mejor la emulsión que sobre el acero inoxidable. El modo de operar es el siguiente: A 10 g de la base de absorción mantenidas a $20^{\circ} \mp 2^{\circ}$ se le añaden porciones de 0,5 centímetros cúbicos de agua agitando enérgica y regularmente después de cada adición con la espátula para obtener emulsión homogénea (idéntico al método de HALPERN y ZOPF). Se da por terminada la operación en el momento en que no se absorbe más agua después de dos o tres minutos de agitación, observándose que la emulsión resbala por las paredes y se junta alrededor de la espátula en forma de bola.

Estos dos métodos de PIERRE VÉLON se diferencian de los anteriores en que no existe tiempo de reposo, ni permanencia en nevera ni tampoco trabajo sobre el tablero de vidrio sino que se hace toda la determinación directamente.

J. M.^a SUÑÉ (10) aporta una modificación en la técnica añadiendo el agua poco a poco a 10 gramos de excipiente colocados en mortero hasta que la masa se apelmaza pegándose al pistilo y despegándose del fondo y paredes; debe procurarse a cada adición que el agua esté completamente incorporada antes de añadir nueva cantidad. Deja una hora sobre hielo y otra a la temperatura ambiente trabajando después sobre placa y secando con papel de filtro el agua expulsada. Como en casos anteriores la permanencia en hielo, a temperatura ambiente y el trabajo sobre placa se repite hasta que no resume más agua.

Por otra parte, propone dos métodos rápidos para determinar un *I. A. aproximado* actuando uno a la temperatura ambiente y otro en caliente. En la determinación a temperatura ambiente ("en frío"), se opera añadiendo a 10 g de excipiente colocado en mortero de cristal porciones de 0,25 c. c. de agua hasta que la masa se pega al pistilo y es repelida por el fondo y paredes del mortero; luego se lee la cantidad de agua medida en la bureta y se refiere a 100 g de excipiente anhidro.

PERIS (11) modifica el método aproximado en frío operando en cápsula metálica aporcelanada, pesando 10 g de excipiente anhidro a los que se adiciona agua gota a gota desde una bureta incorporándola con ayuda de un pistilo de vidrio; da por terminada la incorporación cuando no consigue la desaparición o extinción de las últimas gotas añadidas, aun cuando conserve la masa obtenida aspecto aceptable o francamente bueno. Al final de la incorporación determina el aumento de peso experimentado por el excipiente y luego lo refiere a 100 g para obtener el *I. A.* Conviene anotar el tiempo transcurrido a fin de tener en cuenta su influencia en la evaporación de agua.

En la determinación en caliente, según SUÑÉ (loc. cit.) el excipiente se funde en cápsula de porcelana a b. m. y se le incorporan sobre el mismo baño 5 c. c. de H_2O previamente calentada a la misma temperatura, se bate un minuto en el baño y luego se separa batiendo hasta enfriamiento. Pueden ocurrir dos cosas: que la emulsión se rompa al enfriar o que quede perfectamente; en el primer caso se repite la prueba con 2,5 c. c. de agua y en el segundo también se repite la prueba con cantidades crecientes 10 c. c., 20 c. c., etc., hasta llegar a una cantidad que no se emulsione en cuyo momento se repite con una cantidad intermedia entre la máxima emulsionada y la mínima que no se emulsione dando como resultado el inmediatamente inferior a aquél en que tiene lugar la ruptura, refiriéndolo luego a 100 g de excipiente para obtener el *I. A.*

ACUIAR y LEE HUYCH (12) utilizan bases hidrófilas y determinan la cantidad de agua absorbida de dos maneras: con el excipiente en frío y con el excipiente fundido; en

este segundo caso ensayaron dos modificaciones según que el agua añadida se calentara a la misma temperatura de la base o que estuviera a la temperatura normal, observando que los resultados eran idénticos en ambos casos. En el primer método se añade el agua desde una bureta removiendo constantemente con varilla de vidrio hasta el momento en que no admite más sin perder la consistencia de pomada. En el caso de la base fundida después de añadir el agua gradualmente se deja enfriar a la temperatura ambiente separando el exceso de agua.

MÜNDEL, BÜCHI y SCHULTZ (13) funden el excipiente al b. m. en cápsula de porcelana pero luego lo dejan enfriar hasta 20° removiendo lentamente hasta que empieza la solidificación y es entonces cuando le van agregando el agua con ayuda de una pequeña escobilla de agitación, primero pocos centímetros cúbicos y después cantidades aún menores esperando medio minuto entre una y otra incorporación. La operación termina cuando la pomada resbala por la pared de la cápsula pero debe confirmarse trabajándola varios minutos sin presionar: se da por terminada la incorporación si no se adhiere a la pared. Si la pomada se ha endurecido demasiado se puede sustituir la escobilla por una espátula evitando siempre la presión. Si al agitar durante el enfriamiento se separa bastante agua se vuelve a repetir el ensayo adicionando al excipiente aún caliente, sólo la cantidad de agua incorporada con seguridad en frío y luego una vez frío se agrega más agua gota a gota hasta que se sature. Una vez hecha la incorporación se pone en desecador con agua, en vez de sustancia deshidratante, media hora y se mezcla bien después con una espátula quitando el agua sobrante con papel de filtro. Estos autores hacen dos determinaciones del contenido en agua: la primera se hace después de haber estado la pomada media hora en desecador; la segunda después de mantener la pomada en el desecador durante 48 horas, trabajarla luego sobre lámina de vidrio áspero con espátula eliminando el agua que exuda y de nuevo trabajada al cabo de un cuarto de hora. Los denominan I. A. I. e I. A. II. Generalmente cuando se emplea el excipiente fundido se suele adicionar el agua cuando aun está caliente el excipiente, sin embargo MÜNDEL, BÜCHI y SCHULTZ funden el excipiente pero no añaden el agua hasta que aquel está a la temperatura ordinaria (20°). Este procedimiento se diferencia algo del de MÜNDEL antes descrito.

GSTIRNER en su conocida obra "Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung" (14), dedica un apartado al índice de agua y para la incorporación de la máxima cantidad de agua reproduce las técnicas originales de CASPARIS y MEYER y de MÜNDEL.

B) *Determinación cuantitativa del agua incorporada.*

W. MEYER en 1933 (15) exponía los siguientes métodos para determinar el contenido de agua:

- a) Se pesa la pomada en recipiente tarado y se calienta al b. m., se deja enfriar y se decanta y mide la capa de agua que se forma; se repite varias veces la misma operación. El método sale mejor si se añade después de haber quitado el agua la primera vez, una cantidad de agua conocida que al final se resta. De todas maneras el autor afirma que no es buen método porque hay que calentar mucho para que tenga lugar la separación de la capa acuosa, separación que, por otra parte, no es clara.
- b) Se calienta a la llama del mechero bunsen la pomada pesada exactamente con la tercera parte de oleína hasta que la grasa esté transparente, operando luego como en el caso anterior.
- c) Se lleva a la estufa a 105° un platillo de níquel o platino que contenga la pomada juntamente con piedra pómez y al cabo de media hora se ve la disminución de peso; se vuelve a pesar a los 10 minutos y en caso de que el peso sea constante se da por terminado. Sirve de orientación este método efectuado en cápsula de metal y la pomada sin mezcla con nada.
- d) Consiste en tratar la pomada con tetracloruro de carbono o con una mezcla de una parte de valerianato de amilo y cinco de acetato de amilo; la sustancia grasa se disuelve en el líquido orgánico y en un embudo de decantación se puede leer el volumen de agua. Es método impreciso y caro.

e) Por destilación con xilol añadiendo unos pedacitos de piedra pómez.

CASPARIS y MEYER (1) han utilizado el aparato de PRITZKER y JUNGKUNZ (16) destilando 5-10 gramos de pomada con tetracloroacetileno en el cual, al calentar, se disuelve el excipiente con la ventaja de que no es inflamable. Se añade también piedra pómez para regular la ebullición. El destilado se condensa en dos capas, la acuosa y la de tetracloroacetileno. Si se recoge en un tubo graduado puede leerse directamente la cantidad de agua.

HALPERN y ZOPF (5), MÜNDEL (6) y HOFER y VOCT (7) utilizan también el aparato de PRITZKER y JUNGKUNZ, procedimiento que con ligeras modificaciones es incorporado a las farmacopeas norteamericana (17) y francesa (18) en las que se mantiene en las últimas ediciones.

KEDVESSY y SZILAGYI TRAGER (19) afirman que tanto el método gravimétrico como la destilación con xilol dan errores del 3 al 5 % sobre el valor real que pueden reducirse a base de aumentar considerablemente la muestra objeto de ensayo lo que no siempre es posible y nunca conveniente. Por ello ensayan y proponen la absorción del vapor de agua por sulfato de cobre anhidro y determinación del incremento de peso del sulfato de cobre. Afirman que los errores máximos obtenidos son del 1-1,5 %, lo que ya es ventajoso, y que la determinación puede hacerse con muy pequeña cantidad de material conteniendo a su vez muy pequeña cantidad de agua, lo que es más ventajoso todavía.

VÉLON no determina a posteriori el agua incorporada sino que simplemente anota la cantidad adicionada en el momento en que da por terminada la operación de incorporación, bien al observar que la crema se rompe sobre la piel soltando agua (8), bien al observar que resbala por las paredes del recipiente en que opera (9). Tal cantidad anotada, referida a 100 de excipiente, constituye el índice de agua. Lo mismo hace SUÑÉ para su determinación del índice de agua aproximado en frío (10).

SUÑÉ, cuando determina el índice de agua de CASPARIS, no el aproximado, lo hace por diferencia de peso, siguiendo el método *c* de MEYER, si bien utiliza placas de Petri o cápsulas de porcelana de gran superficie y poco fondo además de plano, con lo que consigue un sustancial mejoramiento en la técnica.

AGUIAR y LEE HUYCK (12) taran el recipiente donde ponen el excipiente exactamente pesado y al terminar la incorporación del agua, vuelven a pesar determinando por diferencia de peso el agua incorporada. La misma técnica emplea PERIS (11) en la determinación del índice de agua aproximado en frío de SUÑÉ, comprobando que la cantidad incorporada es menor que la añadida, sin duda por pérdidas sufridas durante la fase de incorporación, ya sea por evaporación, ya por proyección.

MÜNDEL, BÜCHI y SCHULTZ en su obra "Galenisches Praktikum" (13) señalan determinar el contenido de agua por el método de Karl Fischer, determinando en lugar del índice de agua, el contenido porcentual, por considerar que tiene mejor representación gráfica al dar una función lineal. A primera vista pudiera también parecer técnica más exacta por la exactitud del método analítico a pesar de lo cual, CHULFOUX y colaboradores (20) al aplicarlo antes y después de hidratar el excipiente en una determinación de índice de agua, con objeto de mejorar la técnica, no obtienen resultados satisfactorios variando respecto a los gravimétricos en un 15 a 27 % por defecto, resultados que no consiguieron mejorar.

Estudio crítico de la determinación del Índice de agua

Hay que dejar por sentido que respetando el criterio de MÜNDEL, BÜCHI y SCHULTZ (13) de determinar el contenido porcentual de agua en un excipiente hidratado por tener mejor representación gráfica al dar una función lineal, el criterio general de expresión de hidrofília de un excipiente es el de CASPARIS (1), dado por el *Índice de agua* (I. A.) o *máxima cantidad de agua retenida de manera relativamente estable por 100 g de excipiente anhidro a temperatura ordinaria (20° C)*.

La proliferación de técnicas para determinarlo o, tal vez mejor, la de modificaciones a la técnica inicial de CASPARIS, advierten de la inexistencia de una técnica que propor-

cione resultados seguros, siempre reproducibles y ello no es de extrañar por tratarse del estudio de la incorporación de agua a un excipiente siempre complejo para formar un sistema disperso, emulsión, desconociéndose la mayor parte de factores que colaboran en la incorporación, principalmente principio o principios que actúan como emulgentes, manera de actuar, influencias externas, etc.

Por todo ello los diferentes investigadores han procurado fijar exactamente la técnica operativa para eliminar, en lo posible, los factores que pudieran modificar el valor del *Índice de Agua*.

Como antes se ha expuesto, la determinación del *Índice de agua* consta de dos fases claramente diferenciadas, la de incorporación de agua y la determinación del agua incorporada. La primera es la que más se presta a discusión por ser en ella donde aparecen los factores por el momento imprevisibles o incontrolables. La segunda, cuando se lleva a cabo, es una determinación analítica mucho más fácil de llevar a feliz término con un margen suficiente de precisión.

A) *Incorporación de la máxima cantidad de agua*

Sin duda, la incorporación de agua a un excipiente se facilita cuando éste adquiere consistencia semisólida, es decir, cuando se ablanda por elevación de la temperatura. Es, por tanto, la temperatura un factor a tener en cuenta.

En general, los diferentes autores que se ocupan de la determinación del índice de agua operan o con excipiente a temperatura ambiente (18-22°) o con excipiente derretido, lo que nos inclina a separar ambas técnicas y a estudiarlas independientemente.

a) *Excipiente a temperatura ambiente*

- 1) *Cantidad de excipiente*: Los autores que lo indican operan con 10 gramos, cantidad que parece adecuada.
- 2) *Material*: Algunos autores no lo indican. VÉLON (8) opera con cápsula de acero inoxidable para evitar el que sea mojada por el agua; trabaja en una primera comunicación con espátula de madera y posteriormente (9) con espátula de asta. SUÑÉ (10) opera con mortero y pistilo de cristal. PERIS (11) con cápsula metálica aporcelanada. Sin duda la naturaleza del material ha de influir en el resultado o, por lo menos, en la facilidad de incorporación.
- 3) *Incorporación del agua*: HALPERN y ZOPF (5) adicionan porciones de 0,5 ml a partir de una bureta. VÉLON señala adicionarla gota a gota en su primer trabajo (8) y en porciones de 0,5 ml en el segundo (9). SUÑÉ (10) indica añadirla poco a poco en la descripción de la técnica general aunque después al proponer la del Índice de agua aproximado en frío señala 0,25 ml. PERIS (11) opera gota a gota desde una bureta y AGUIAR y L. HUYCH (12) también desde una bureta poco a poco. En resumen, la adición del agua al excipiente objeto de ensayo ha de ser lenta y, en todo caso, no debe añadirse nueva cantidad mientras no se incorpore perfectamente la precedente.
- 4) *Fin de la incorporación*: Algunos autores manifiestan simplemente que se adiciona agua hasta que el excipiente no admite más (5) o hasta que está saturado (6) aclarando alguno que "sin perder la consistencia de pomada" (12). VÉLON (8) propone dar por terminada la incorporación cuando exténcida una muestra del excipiente hidratado sobre la piel se produce rotura de la emulsión y consiguiente aparición de agua; tiene el inconveniente de todos los ensayos que precisan separar material ensayado, que dicha porción separada es motivo de error en la totalización del ensayo. Por ello el mismo VÉLON propone más tarde (9) dar por terminada la incorporación cuando la muestra resbala por las paredes del recipiente en que se trabaja. En ello insiste SUÑÉ (10) al indicar que la masa hidratada se pega al pistilo y se despega del fondo y paredes del mortero en que trabaja cuando se ha saturado de agua el excipiente. PERIS (11) se fija en la total extinción de gotitas de agua en la masa que, de no conseguirse, indica terminación de la incorporación. Sea una u otra la norma que se sigue para dar por terminada la incorporación no hay duda de que siempre es

subjetiva y que solo una repetición constante de experiencias puede dar al operador una cierta seguridad de operar siempre de la misma manera. Por ello, además de la experiencia del operador, deberá exigirse un mínimo de experiencias con resultados sensiblemente concordantes para dar por aceptable un valor de *Índice de agua*. Por la misma razón ha de ser inútil y sin duda erróneo el pretender fijar con precisión superior a las unidades el valor de un índice de agua.

- 5) *Operaciones complementarias*: Para algunos autores no basta lo anterior y es bastante común la práctica de variar las condiciones de temperatura de la masa hidratada a saturación con objeto de forzar la expulsión de la cantidad excesiva de agua que pudiera haber sido incorporada. Ello se lleva a cabo manteniéndola sobre hielo (5° aproximadamente) y a temperatura ambiente alternativamente. Sobre hielo indican una hora tanto HALPERN y ZOPF (5) como SUÑÉ (10) precisando este último igual tiempo a temperatura ambiente. Después del tiempo a temperatura ambiente se trabaja la masa sobre placa con espátula y se elimina el agua que rezuma (con papel de filtro indica SUÑÉ), repitiéndose la operación hasta que no aparece agua según SUÑÉ y repitiéndose todo el ensayo con 0,1 ml menos de agua según HALPERN y ZOPF (5) hasta que no exista exudación de agua lo que prolonga el ensayo hasta convertirlo en impracticable por su gran duración. MÜNDEL (6) después de saturar a temperatura ambiente, calienta ligeramente a baño maría, trabaja con algo más de agua, deja enfriar y si no se desprende agua repite la operación hasta que aparece; entonces guarda a temperatura ambiente (22°) durante la noche (12 horas), trabaja sobre placa y separa el agua que se desprende. Hasta qué punto son interesantes estas operaciones complementarias que tienden a forzar la separación del agua no establemente incorporada es difícil de precisar. Sin duda ello prolonga sensiblemente el ensayo pero además puede proporcionar resultados finales muy diferentes no solo en valores absolutos sino también en valores relativos entre excipientes distintos, porque no es lo mismo capacidad de incorporación que capacidad de retención del agua incorporada.

b) *Excipiente derretido*

Con excipiente derretido operan el padre del Índice de agua de excipientes de pomadas CASPARIS (1), HOFER y VOCT (7), SUÑÉ (10) y MÜNDEL-BÜCHL-SCHULTZ (13).

- 1) *Cantidad de excipiente*: Sólo lo indica SUÑÉ que opera con 10 gramos.
- 2) *Material*: SUÑÉ señala operar con cápsula de porcelana y varilla de vidrio y tanto él como MÜNDEL y colaboradores indican sobre baño maría, aunque el primero opera a temperatura de fusión del excipiente y los segundos después de fundir dejan enfriar a 20° sin dejar de remover para que empiece la solidificación.
- 3) *Incorporación del agua*: CASPARIS la incorpora a temperatura ambiente en gran cantidad removiendo hasta enfriamiento. MÜNDEL y colaboradores incorporan una cantidad notable de una vez (pueden ser varios mililitros) y cantidades menores cada medio minuto; si la primera adición es excesiva debe repetirse el ensayo con menor cantidad. SUÑÉ aconseja hacer varios ensayos incorporando cantidades distintas y crecientes de agua calentada a igual temperatura que el excipiente, manteniendo un minuto sobre baño maría con agitación y luego, ya fuera del baño, trabajando hasta enfriamiento. Sin duda esta última técnica nos parece la más acertada, aunque obligue a ensayos seriados.
- 4) *Fin de la incorporación*: Para CASPARIS una vez enfriada la masa hidratada, si no se desprende agua debe añadirse nueva cantidad, poco a poco, en frío, hasta que la masa resbala por las paredes. También MÜNDEL y colaboradores dan por terminada la incorporación cuando la masa resbala, pero aconsejan confirmarlo trabajándola varios minutos sin presionar; no debe adherirse a la pared. SUÑÉ detiene la serie de ensayos en aquél que al enfriar libera el agua y entonces lo repite con cantidades intermedias entre la que la admite y la que no la admite con objeto de afinar en la cantidad incorporada. Sin duda también nos parece esta última la técnica más acertada, aunque por lo que respecta a la observación de la liberación de agua al

enfriar hemos de repetir lo antes dicho de subjetividad y consecuente exigencia de especialización por parte del operador y repetición de ensayos para hallar un valor medio representativo.

- 5) *Operaciones complementarias*: CASPARIS guarda sobre hielo varias horas pasadas las cuales trabaja con espátula sobre placa eliminando con papel de filtro las gotas de agua que rezumen. MÜNDEL y colaboradores guardan en un desecador con agua la mitad de la masa hidratada durante 30 minutos y la otra mitad durante 48 horas, procediendo después de dichos tiempos al trabajado con espátula sobre lámina de vidrio áspero separando con papel de filtro el agua exudada. Repetimos lo dicho en el punto 5) del apartado a).

B) *Determinación del agua incorporada*

También en este apartado hay que distinguir dos casos fundamentalmente distintos en el cálculo del agua incorporada que ha de conducir a la determinación del correspondiente *Índice de agua*. En unos casos el agua incorporada se obtiene por simple medición o por diferencia de la que resta por incorporar a la de que se ha partido; en otros, se procede a una verdadera determinación analítica del agua existente en la masa hidratada con el máximo y de manera relativamente estable.

a) *Medición directa*

VÉLON (8 y 9) mide la cantidad de agua que lleva adicionada cuando da por terminada la incorporación, bien por observar rotura de la emulsión sobre la piel, bien por observar que la masa resbala por las paredes. Lo mismo hace SUÑÉ (10) en la determinación del *Índice de agua aproximado en frío*, cuya sola denominación ya nos indica que el autor propone la técnica sin asegurar la exactitud de otras en que se determina analíticamente el agua incorporada, pero con la ventaja de rapidez de ejecución, por lo que puede ser interesante cuando se prefiera rapidez a exactitud dentro de límites aceptables.

b) *Determinación analítica*

AGUIAR y LEE HUYCK (12) y PERIS (11) determinan el agua incorporada por simple diferencia entre el excipiente anhidro y el excipiente hidratado al final de la incorporación. PERIS comprueba que dicha diferencia es en la mayor parte de casos inferior a la cantidad adicionada, lo que significa pérdidas por algún motivo que atribuye a evaporación del agua o a proyecciones de la masa durante el trabajado.

La determinación volumétrica previa destilación con un disolvente orgánico (toluol, xilol, tetracloroacetileno, tetracloruro de carbono, . . .), con el aparato de PRITZKER y JUNGKUNZ (16) más o menos modificado la utilizan CASPARIS y MEYER (1), HALPERN y ZOPF (5), MÜNDEL (6) y HOFER y VOGT (7) y lo incorporan las farmacopeas norteamericana (17) y francesa (18). Es método relativamente entretenido que da lugar a errores aunque no suelen ser superiores al 5 % y, en determinados casos, según la naturaleza del excipiente, puede dar lugar a la formación de emulsión en el tubo de recogida, dificultando la lectura del volumen de agua extraído de la muestra.

KEDVESSY y SZILAGYI TRACER (19) proponen un método basado en la absorción del vapor de agua por parte del sulfato de cobre anhidro y determinación de su incremento de peso que, según los mencionados autores, proporciona errores máximos del 1,5 %, amén de poder operarse con cantidades pequeñísimas de agua. A pesar de dichas ventajas el método no ha merecido aceptación por parte de los investigadores posteriores a su propuesta.

La determinación por pérdida de peso en estufa que utiliza ya W. MEYER en 1933 (15) a 105° en platillo de níquel o platino con piedra pómez para ayudar a la evaporación sin proyecciones, lo utiliza SUÑÉ (10) con placas de Petri o cápsulas de porcelana de fondo

plano alcanzando resultados más exactos que con el método de destilación con disolvente orgánico.

Finalmente, MÜNDEL y colaboradores (13) utilizan la técnica de Karl Fischer que a primera vista resulta demasiado precisa para lo que hace falta, pudiendo tal vez encontrar indicación para excipientes francamente hidrófobos capaces por tanto de incorporar pequeñísimas cantidades de agua. No obstante, ya hemos hecho notar anteriormente que CHULIFOUX y colaboradores (20) no han conseguido obtener resultados ventajosos frente a las técnicas gravimétricas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—P. CASPARIS y E. W. MEYER: *Pharm. Acta Helv.* 10, 163 (1935).
- 2.—W. A. OSTWALD: *Kolloid Ztschr.* 6, 103 (1911) y 7, 64 (1912).
- 3.—BARTELS y VAN DER WIELEN: *Pharm. Weekbl.* 1021 (1911).
- 4.—P. CASPARIS y E. W. MEYER: *Pharm. Acta Helv.* 11, 1 (1936).
- 5.—A. HALPERN y L. C. ZOPF: *J. Am. Pharm. Ass., Sc. Ed.*, 36, 101 (1947).
- 6.—K. MÜNDEL: *Pharm. Acta Helv.* 22, 247 (1947)
- 7.—R. HOFER y F. VOGT: *Pharm. Acta Helv.* 22, 535 (1947).
- 8.—P. VÉLON: *Parfum. moderne* (42) 48 (1954).
- 9.—P. VÉLON: *France et ses parf.* 3 (19) 50 (1960).
- 10.—J. M.^a SUÑÉ: *Galénica Acta* 8, 173 (1955).
- 11.—J. M.^a SUÑÉ y J. PERIS: *Galénica Acta* 18, 129 (1965).
- 12.—A. J. AGUIAR y C. LEE HUYCK: *J. Am. Pharm. Ass., Pr. Ed.*, 17, 522 (1956), de *Medicamenta Farm.* XVIII, 224 (1957).
- 13.—K. MÜNDEL, J. BÜCHI y O. E. SCHULTZ: "Galenisches Praktikum".
- 14.—F. GSTIRNER: "Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung", Stuttgart 1960, pág. 746.
- 15.—E. W. MEYER: *Pharm. Ztg.* 78, 483 (1933).
- 16.—PORTZKER y JUNGKUNG: *Pharm. Acta Helv.* 5, 1 (1930).
- 17.—"United States Pharmacopeia".
- 18.—"Codex Medicamentarius Gallicus, Pharmacopée Française".
- 19.—G. KEDVESSY y L. SZILACYI TRÄGER: *Magyar Gyogyszeresztud.* 21, 213 (1947).
- 20.—N. CHULIFOUX y col.: *Can. Pharm. J.*, 94, 49 (1961) de *Boll. Chim. Farm.* 101, 77 (1962).