

DETERMINACION DEL pH: II. APLICACION CONCRETA A PRODUCTOS SEMISOLIDOS, COSMETICOS Y FARMACEUTICOS (*)

por

S. IBÁÑEZ y J. M.^a SUÑÉ

Ars Pharm. IX, 215, (1968)

4.—*Determinación del pH de productos de consistencia similar a la de las pomadas.*

Se trata de productos alimenticios de consistencia semisólida, cuales los quesos, carnes, mantequillas, etc., o de sistemas dispersos y viscosos o pastosos, en general suspensiones, o de preparados de aplicación cosmética o farmacéutica y consistencia similar a la de las pomadas. Precisamente en este mismo orden se consideran aportando en cada caso las referencias de la literatura especializada.

4.1.—*Masas consistentes en general.*

Para queso, mermelada, pan, etc., recomienda KORDATZKI (7) el empleo del electrodo de quinhidrona amasando ésta con la sustancia problema, introduciendo la masa en un tubito de vidrio y clavando en ella un hilo de platino que hace de electrodo y se conecta al potenciómetro. Para casos concretos pueden mencionarse los siguientes:

- a) *Queso.*—RAADSVELD (8) indica que es más fácil medir el pH en el queso mezclado con agua que en el queso seco. Ha realizado medidas del pH en 10 quesos de distinto tiempo y edad, tanto solos como mezclados con un 20-167 por ciento de agua; ha demostrado que los cambios del pH con la dilución a no ser que llegue a elevados porcentajes de agua, varía muy poco. Para la determinación práctica del pH en las factorías queseras, aconseja la medición del queso mezclado con un 50 por ciento, aproximadamente, de agua.
- b) *Carne.*—VALOVIC (9) investiga el pH por la prueba de la nitrazina amarilla. También recomienda el papel "Lyphan" L 630. KARL VENCL (10) afirma que el papel Lyphan es muy seguro, recomendando el papel L 668 y el L 670. Respecto al papel Lyphan L 630 y L 631 dice que puede servir para un estudio preliminar, pero no se puede

(*) La primera parte de este trabajo se publicó en ARS PHARM. VIII, 477, (1967)

terminar una determinación con ellos pues los colores están muy espaciados (en intervalos 0,5 pH). También aconseja el L 665 y 666/8, desestimando para la prueba en carne los papeles L 609, L 600, M 25, y L 665/8. Indica que el pH puede ser determinado en la carne sin usar un extracto y que si usa éste no es necesario filtrarlo. Según BYSTROV (11) el extracto de carne está tan bien amortiguado que las diluciones afectan poco el valor del pH (0,3 unidades de pH mayor el extracto que la dilución). Para determinar el pH en salchichón y otras carnes utiliza el electrodo de quinhidrona, adicionándoles del 10 al 20 por ciento de ClNa; el procedimiento más recomendable es rociar la superficie de la carne con ClNa y quinhidrona e introducir los electrodos dentro de la carne. El pH de la carne deteriorada es más alto que el de la fresca.

- c) *Mantequilla*.—PARNELLE (12) usa el electrodo de vidrio y quinhidrona con objeto de encontrar un método de control para la mantequilla fabricada con nata de acidez reducida. También expone un método rápido, colorimétrico, para determinar el pH en mantequilla y nata. Estudia el factor que se ha de aplicar para que ofrezcan exactitud las medidas. HUNKÁR (13) opina que tanto los métodos potenciométricos como los colorimétricos presentan dificultades para la determinación en leche y mantequilla. Según este autor la mantequilla se conserva muy bien cuando tiene un pH de 5,3 a 5,6. Describe un método sencillo para la determinación del pH: Se pesan 20 gramos de mantequilla dentro de un frasco, y se les añade 5 ml de acetona, 50 ml de agua, 2 ml de fenoltaleina al 2 por ciento y se interpone perfectamente; después de la separación de dos capas se determina la acidez de la capa acuosa con NaOH 0,0556 N hasta rosado débil. El pH viene dado por la siguiente fórmula:

$$\text{pH} = 7,15 - \frac{10 \times \text{ml NaOH}}{\% \text{ H}_2\text{O en mantequilla}}$$

- d) *Productos alimenticios derivados de los cereales*.—GEO GARNATZ (14) aconseja, como resultado de un trabajo llevado a cabo en pan, galletas, pastelillos y macarrones, el método colorimétrico. Opina que debería ser aceptado como método general, usando como indicador la sulfonftaleina.
- e) *Gelatina*.—ALBERT ROUSSELOT (15) hace una crítica del uso del electrodo de vidrio para la determinación del pH en la gelatina, exponiendo sus ventajas y limitaciones.

4.2.—Suspensiones.

R. LOOSJES (16) en una conferencia dada en el Symposium sobre medición del pH celebrado en Utrech el 15 de Junio de 1960, habla de la influencia de las partículas en suspensión al determinar el pH electrométricamente. Este influjo llamado "efecto de suspensión" ha sido

atribuido a los "contraiones"; las partículas en suspensión tienen una carga eléctrica y para compensarla se encuentran en la vecindad inmediata un número de iones de carga opuesta llamados "contraiones". Al medir los iones H^+ u OH^- con el electrodo, también se miden los contraiones y como consecuencia de ello el potenciómetro mide un pH aumentado o disminuido. Esta teoría, sostenida hasta entonces, es atacada por LOOSJES al afirmar que si ello fuera cierto, variaría mucho más el pH al variar la concentración, pues hay un gran cambio de superficie y, además, con el electrodo de hidrógeno irreversible no se miden dos potenciales distintos en una suspensión, los correspondientes a los iones y a los contraiones, sino un solo potencial. La explicación del autor es la siguiente: El puente de ClK del electrodo forma un cortocircuito y por eso no se puede medir el promedio del valor del pH. El autor soluciona el problema colocando el electrodo de hidrógeno en la suspensión y un puente de ClK muy pequeño en la solución libre de la suspensión.

VERNER INGOLD estudia el montaje de un electrodo de vidrio para la medida ininterrumpida del valor del pH en una suspensión acuosa, lo que trae consigo la formación de un depósito de partículas sobre el electrodo de vidrio dificultando la medida. Para eliminar este inconveniente patentó (17) un dispositivo montado concéntricamente alrededor del electrodo de vidrio de tal modo que lo mantiene constantemente limpio y libre de partículas.

HELLMUT REUTHER (18) afirma que las suspensiones finamente divididas de sólidos insolubles, frecuentemente dan valores diferentes de pH de sus filtrados. Usó, para sus determinaciones, suspensiones acuosas de caucho y pigmentos, distintos tipos de electrodos y obtuvo los mejores resultados con el electrodo de vidrio.

KTIONIS (19) usa una nueva clase de indicador para las soluciones acuosas coloreadas que podría ser utilizado en las suspensiones. Consiste en adicionar a la solución un disolvente orgánico apolar y una base apropiada. El reparto entre las dos fases es función del pH. Un buen indicador para pH de 3,4-5,2 es la quinina y azul de bromofenol con cloroformo.

ERNO PUNGOR (20) afirma que la determinación del pH con indicadores en soluciones que contienen grandes moléculas orgánicas que pueden unirse con los indicadores, está sujeta a grandes errores. Las medidas espectrofotométricas con soluciones amortiguadoras de rojo de metilo y azul de bromofenol, con y sin "Frenolon", permiten el cálculo del pH del indicador solo y con "Frenolon" formando complejo (3,52 y 1,02, respectivamente). PUNGOR ha hecho determinaciones similares en soluciones de púrpura de bromocresol y "largactil".

JOHN REBAR y colab. (21), determinan el pH de los cuerpos fluidos introduciendo un soporte poroso impregnado en una solución de sustancias indicadoras cuya composición es la siguiente:

Rojo de metilo	0,114 g
Azul de bromotimol	2,88 g
Tween 21	2,88 g
Alcohol etílico	3024 ml
Agua	4367 ml
Viscarin (Carragaen)	25,2 g
Polivinilpirrolidona	36 g
Polietilenglicol 4500... ..	36 g

El pH abarcado por el indicador es de 5 a 9.

4.3.—Cosmética.

En bastantes aspectos debería llamarse Dermofarmacia, de cuya denominación se infiere su íntima relación con las pomadas tanto en lo que se refiere a su obtención como en sus propiedades, siendo los métodos de análisis intercambiables en la mayoría de casos.

JAN POKORNY, MILAN KARVANEK y VERA POKORNA (22) indican que una cualidad importante en las cremas es su alcalinidad por producir irritación en la piel. Este peligro es mayor en las cremas diurnas que suelen ser de tipo O/A y contienen emulgentes alcalinos, sobre todo jabón. Las cremas de noche suelen ser de tipo A/O y forman emulsiones neutras al utilizar como emulgentes lanolina, monoestearato de glicerilo, derivados polietilénicos y similares. Para determinar el pH en cremas, con frecuencia se desintegra la emulsión por cocción con agua y se determina el pH del extracto acuoso. Los autores han revisado las condiciones óptimas de este método y han llegado a las siguientes conclusiones:

1.º—Para la determinación del pH en *cremas* el mejor procedimiento es el empleo del electrodo de vidrio por punción; pueden usarse electrodos de antimonio, aun cuando hay entre ambos ciertas diferencias.

2.º—En las *cremas diurnas* la mejor determinación se hace puncionando directamente sin cocción con agua. Cociendo aumenta el pH en una unidad por término medio, aumento que depende de la composición.

3.º—Las *cremas grasas* pueden medirse también directamente por punción en la mayoría de casos, aunque con menos exactitud. El electrodo de antimonio no es apropiado en este caso. Después de una cocción (añadir a 10 g de crema 200 ml de agua caliente y dejar durante 20 minutos al baño maría, removiendo de vez en cuando) es factible la medida con ambos electrodos; el pH aumenta también con respecto a la crema originaria, pero menos que en las cremas secas (unas 0,6 unidades de pH).

4.º—De todos los componentes de la crema el que origina una alcalinidad más elevada es, a menudo, el jabón, otras veces el bórax, trietanolamina o el "Eryfor O".

5.º—Como la relación entre la alcalinidad de una crema y el pH medido es complicada, se debe fijar unos límites de pH para cada crema, pero no se puede dar una norma general para todas las cremas.

EMILIA BRUZER SCHERR (5) afirma que el intervalo de pH de las cremas debe estar comprendido entre 6 y 8. El pH se debe hallar por determinación potenciométrica del filtrado acuoso al 1 por ciento. La determinación directa del pH en cremas no da valores reales ya que la grasa puede aislar al taponar la superficie de los electrodos de vidrio. También se pueden obtener resultados erróneos si se determina el pH directamente existiendo emulgente cationactivo, pues éste se adhiere a la superficie del electrodo inutilizándolo. Colorimétricamente opina que es imposible determinar el pH de las cremas debido a su consistencia. Deduce de lo anterior que lo mejor es determinar el pH en filtrados acuosos pero anotando las condiciones de la prueba (temperatura, dilución). La piel tiene un pH ácido y de ahí las ventajas de usar cremas de tipo ácido, además de poseer una ligera acción antiséptica, debido a que la flora bacteriana prefiere un medio más alcalino. No se debe bajar de valores de pH de 4-5. Los preparados antisudoríficos son de tipo ácido y su pH debe estar entre 3.5-4.5. En los preparados para bebés, establece para los polvos de talco que su extracto acuoso al 10 por ciento debe tener un pH de 8.5. Los champúes líquidos deben tener un pH entre 5.2 y 9, que se debe medir con el indicador universal Merck. Las pastas dentífricas han de tener un pH de 5-9. Los lápices labiales deben tener un pH 4-7.

GUIDO COATTI (23) presenta en una gráfica los valores del pH de soluciones de jabones corrientes y trata de la influencia del disolvente y de los aditivos. Según el autor las sustancias alcalinas libres no afectan el valor del pH. Excepto los jabones fabricados con aceite de coco, los demás tienen un pH superior a 9.

SUSKIND y REBELLO (24) ensayaron distintos jabones y detergentes demostrando que, contrariamente a lo que se cree, las soluciones ácidas o alcalinas no influyen en la aparición de los eczemas de las manos. En sus experiencias los autores probaron que reiterados baños de inmersión de las manos en las soluciones ácidas o alcalinas no ejercen más influencia directa en pacientes con eczemas en las manos que en un grupo sano. Las soluciones fueron preparadas con amortiguadores de fosfatos.

LECUNA RUI (25) estudia los desodorantes comerciales más usados en Venezuela y determina, el pH con el potenciómetro Beckmann modelo H₂ diluyendo el preparado al 1:10 porque el pH influye en los desodorantes pudiendo irritar la piel o estropear los vestidos.

4.4.—*Productos farmacéuticos.*

MARCEL NICOLET (26) trata extensamente de la determinación colorimétrica del pH y su adaptación a la Oficina de Farmacia: Explica el procedimiento de Gillespie y le achaca dos inconvenientes principales, nece-

sitarse 126 tubos para la determinación y que las soluciones indicadoras contenidas en los 126 tubos no se conservan más allá de tres meses. Para subsanar tales inconvenientes modifica la técnica de Gillespie y da su procedimiento del cuenta-gotas. Toma del método de Gillespie la idea de la pareja ácido-base para cada indicador. Primeramente tantea el pH del problema probando con azul de bromotimol y, según el viraje sea hacia la zona ácida o alcalina, sigue probando con otros indicadores hasta encontrar el indicador entre cuya zona de viraje se halla comprendida la solución problema. Una vez encontrado el indicador prepara la pareja ácido-base correspondiente a la solución problema. Adiciona gotas del indicador de tal manera que el total añadido a la pareja AB sea idéntico al añadido a la solución problema. Una vez obtenida igual tonalidad de color se halla el pH por la siguiente fórmula:

$$\text{pH } x = \text{pH} + \frac{b}{c} \quad 1,6$$

donde: pH x es el pH de la solución problema.

pH: el pH inferior ácido del indicador.

b: n.º de gotas añadidas a la solución básica B.

c: n.º de gotas añadidas a la solución problema.

KUTURNOVA (27) da un método analítico de gran rapidez para la determinación del pH en productos farmacéuticos.

CHOKEI OGASAWARA (28) ha determinado el pH de 34 sustancias incluidas en la Farmacopea Japonesa tanto en las soluciones originales como en sus diluciones al 1:10 ó 1:1.000. Además ha determinado el pH de 10 sustancias sólidas, incluida la sulfanilamida.

JESUS AFONSECA (29) trata del pH de los productos farmacéuticos mientras A. P. Wyss (30) examina la importancia del ajuste del pH al hacer una prescripción y describe el procedimiento práctico para el ajuste del pH.

KARL BORGMANN (31) se ocupa de la medida del pH en los laboratorios farmacéuticos y en las Oficinas de Farmacia rurales.

LOUIS DOMANGE (32) hace una revisión de los análisis potenciométricos de medicamentos con 162 referencias.

GÜNTHER GLEICHE (33) hace un estudio crítico de la determinación potenciométrica del pH con electrodo de vidrio en el laboratorio farmacéutico.

SETNIKAR (34) en su trabajo sobre los requisitos y controles biológicos de las soluciones acuosas inyectables trata de la influencia del pH sobre la presión osmótica de las células. También estudia ampliamente la concentración actual y potencial del ión hidrógeno de una solución. Indica que el pH de los inyectables ha de ser de 7,4. Cita a Gazzani que afir-

ma que para las inyecciones subcutáneas o intramusculares el pH puede estar comprendido entre 5,5 y 8,0. Habla de las soluciones amortiguadoras que se han de utilizar en inyectables y de la irritación que producen las soluciones de ClH y ClNa, ácido láctico-ClNa, ácido acético-ClNa, NaOH-ClNa, etilendiamina-ClNa, fosfato de sodio. A continuación trata del ajuste de las soluciones farmacéuticas formadas por una base o un ácido.

También LOUIS D. KING (35) trata de ajuste del pH en los productos farmacéuticos.

NILOLIC y HAVRAN (36) usan el método culométrico para la determinación del pH en Farmacia; los resultados a que llegan demuestran que es posible determinar el pH con un error de $\mp 0,05$.

Finalmente, en "Philips in Scienze and Industry" (37), se trata de la importancia del pH en las vacunas midiéndolo con un peachímetro industrial del tipo PR 9402 y registrándolo con un pequeño registrador de tipo PR 2400 A/14; se consigue regular el pH por adición de pequeñas cantidades de ácido o álcali por medio de una pequeña válvula.

5.5.—*Aplicación de los métodos generales a la determinación del pH de pomadas.*

Los primeros autores que se ocupan del pH de pomadas y de su determinación desde un punto de vista científico-farmacéutico son SELTZ y MCKINNEY (38), SELTZ y SILVERMAN (39) y E. SCHNEIDER (40) que siguen un procedimiento electrométrico, el último de ellos con el electrodo de quinhidrona.

Poco después, en el año 1939, CZETSCH-LINDENWALD y SCHMIDT-LA BAUME en su conocida obra "Salben und Salbengrundlagen" (41) exponen la siguiente técnica para la determinación del pH en pomadas: Preparan un excipiente con 70 partes de vaselina sintética, 2 parte de colesteroína y 28 partes del indicador universal Merck; en un mortero trabajan 0.2 gramos del excipiente anterior, dos gotas de agua bidestilada y 0.2 gramos de la pomada problema. Una vez bien homogeneizada observan la coloración que presentan las gotitas de agua emulsionadas y comparan con la escala del indicador añadido, a diferentes pH. La vaselina sintética no existe en el mercado, como señalan los autores, y por esta causa se debe utilizar vaselina para uso oftálmico, ya que la vaselina usual contiene vestigios de ácidos, que no tienen importancia terapéutica, pero entorpecen los resultados dando manchas amarillo-rojizas del indicador.

Unos años más tarde, 1941, es FIEDLER, quien en dos artículos publicados en "Fette u. Seifen" (42) se ocupa extensamente de la determinación del pH de pomadas. En primer lugar usó la técnica utilizada por CZETSCH-LINDENWALD y SCHMIDT-LA BAUME no obteniendo resultados satisfactorios por lo que probó luego la técnica electrométrica de

E. SCHNEIDER con el electrodo de quinhidrona sin obtener tampoco los resultados esperados. FIEDLER preparó un excipiente formado por 4 partes de vaselina blanca y 1 parte de lanolina anhidra eliminando las fracciones hidrosolubles con una mezcla de éter-éter de petróleo y sucesivos lavados con agua destilada, después desecó con sulfato sódico anhidro y destiló al vacío. A la muestra deshidratada y desecada adicionó igual cantidad de solución amortiguadora de citrato de $\text{pH} = 2$ y a 1-2 gramos de la crema así elaborada trató con 5 c.c. de agua bidestilada durante 10 minutos para finalmente, medir electrométricamente el pH de la parte acuosa no emulsionada: En ningún caso pudo obtener el pH de la fase acuosa, ya que le fué imposible la total captación del agua. Con la crema anterior determinó el pH por la técnica de F. SCHNEIDER (mezclando distintos pesos de crema con agua destilada durante varias horas) y obtuvo siempre los mismos resultados, con lo cual demostró FIEDLER que es imposible obtener un pH constante por emulsiónamiento y homogeneización ya que sólo sería posible una total captación de la parte acuosa por destrucción de la emulsión. Precisamente esto lo lleva a cabo FIEDLER por calentamiento de la pomada, para lo cual sigue la siguiente técnica: "Se funden en un vaso de precipitados 5-10 gramos operando sobre baño maría. A la mezcla grasa fundida se añaden aproximadamente 20 c.c. de agua bidestilada calentada a 70° y se remueve la mezcla agua-grasa mediante un agitador rápido hasta separación clara de ambas fases, aproximadamente durante 10 minutos siempre operando sobre baño maría. La parte acuosa se filtra a continuación mediante un filtro previamente humedecido con agua bidestilada y después de enfriar se comprueba el pH trabajando según las instrucciones descritas". Los valores obtenidos con esta técnica demuestran que se ha captado el pH de la fase acuosa. FIEDLER ha usado el excipiente anterior con el amortiguador cítrico operando con 5, 10 y 15 gramos de pomada y ha obtenido un pH de 2,36, 2,29 y 2,17 respectivamente de lo que deduce que la dilución no influencia el pH .

Con la técnica anterior ensayó una serie de excipientes de pomadas usuales y de sustancias grasas, obteniendo pH ácido excepción hecha de una experiencia en que obtuvo pH alcalino. También ensayó una serie de pomadas estudiadas anteriormente observando que la mayoría de las pomadas y cremas cosméticas tienen un pH ácido y sólo unas pocas poseen pH alcalino.

FIEDLER comparó los valores de pH de las distintas pomadas para heridas obtenidos por SCHNEIDER con los suyos, observando que en la técnica de Schneider los valores obtenidos no correspondían al valor de la pomada siendo todos muy semejantes entre sí, sea cual fuese la clase de pomada, y todos muy próximos al punto neutro, mientras que en la técnica propia los valores se diferenciaban entre sí según la clase de pomadas.

El método de FIEDLER se ha aplicado posteriormente con suma fre-

cuencia (43) siendo aconsejado en obras tan conocidas como la "Tecnología farmacéutica", de CASADIO (44).

Sin embargo ello no quiere decir que no haya estado y esté sujeto a críticas y así, a renglón seguido de publicarse el primer trabajo de FIEDLER, un compatriota suyo perteneciente a los laboratorios de investigación de la Milchwerke alemana, SAUER, hacía notar en la misma revista (45) que la técnica de FIEDLER, daba valores de pH algo elevados al mismo tiempo que le achacaba no ser un procedimiento fisiológico por tener que calentar a unos 70° y diluir dos o tres veces. Por ello proponía modificar la técnica original calentando a 30-35° y añadiendo unas gotas de la solución del indicador. FIEDLER (46) en un artículo publicado en el año 1942 se defiende de la crítica de SAUER a su técnica. Respecto a su trabajo con soluciones diluidas, observa que en la pomada de aceite de hígado de pescado sin diluir obtuvo SAUER un valor de pH 6 mientras por su método, a pesar de la gran dilución, obtuvo un valor de pH 3. Respecto a la hidrólisis de la grasa, producida por el calentamiento, indica que no se admite esta hidrólisis como afirman T. ONO (47) y otros investigadores. Observa que en los métodos colorimétricos usados hasta ahora siempre se obtienen valores próximos al punto neutro, mientras que con su técnica se obtienen valores neutros, ácidos o alcalinos según las pomadas. Indica que las grasas sólo pueden dar un pH cuando están finamente distribuidas en sustancias solubles en agua que es lo que ocurre en la piel. Con los indicadores, al no romperse la consistencia de la pomada, solos se pondrían en contacto con las partes solubles y no con las grasas ya que éstas no están finamente distribuidas en la pomada. Como prueba de la necesidad de destruir la emulsión por el calor ha realizado la siguiente experiencia: Ha preparado 100 gramos de excipiente neutro y le ha añadido 20 c.c. de ClH 0,1 N. Ha tomado 5 gramos y los ha tratado con 30 gramos de agua en la que ha disuelto la cantidad de KOH necesaria para neutralizarlos y prosiguiendo según su técnica anteriormente expuesta, obtiene un pH 7. En contraposición se ha visto que después de agitar con un agitador la pomada durante 2 horas con agua se obtiene siempre un pH alcalino (8,99), no habiéndose producido la neutralización por no haberse puesto en contacto la sustancia grasa total con el agua. Respecto a las condiciones poco fisiológicas opina que no influyen y observa que tampoco es fisiológico el método de la DAB 6 al determinar el mercurio en el Ungüentum Hydrargyri cinereum, calentando la pomada con ácido nítrico concentrado.

En este mismo año KARL BRAUM (48) después de describir las técnicas de CZETSCH, FIEDLER y SAUER, le parece más indicada la técnica seguida por SAUER pero trabajando con el indicador general de Freye a la temperatura ambiente. Como ensayo previo utiliza el papel Lyphan o el papel indicador Merck y para la comprobación utiliza el Ionometer de Lantenschläger. La aplicación del papel Lyphan se hace previa mezcla de 1 gramo de sustancia con 5 ml de agua en un vidrio de reloj y adición de un poco de lana de vidrio (pH = 7,3).

VEUGLELS SCHUTTER (49) en 1950, observa que no se puede hablar de pH si no hay agua y, por tanto solo tienen pH las emulsiones O/A. Sin embargo al aplicar una pomada se pone en contacto con un ambiente que si tiene agua (exudado, sudor, etc.) y que al mezclarse o emulsionarse, forma una mezcla que tiene cierto valor de pH, pudiéndose decir que también las emulsiones A/O tienen pH al aplicarse sobre la piel. Propone, para determinar el pH, mezclar la pomada y agua a partes iguales y determinar el pH mediante el indicador universal de Merck. Oirece una relación de 50 pomadas diferentes con pH comprendidos entre 2,5 y 11, aunque la mayor parte presentan pH neutro.

En el mismo año y con motivo de las Journées Pharmaceutiques Françaises, es MALANGEAU (50) quien propone la técnica siguiente: Sobre un pedacito de papel de filtro de difusión lenta se depositan una o dos gotas de aguas destilada de $\text{pH} = 7$ e inmediatamente en una esquina del papel una pequeña muestra de pomada objeto de ensayo y en la opuesta una gota de solución diluida del indicador observando el viraje. A veces es necesario presionar la pomada sobre el papel para romper la emulsión que forma y conseguir que actúen los iones englobados capaces de hacer virar el indicador.

DENOËL (51) en la primera edición de su "Pharmacie Fractique" habla de la utilidad que puede reportar al dermatólogo el conocimiento del pH de las pomadas para, a la vista de éste, seleccionariarlas. Las variaciones del pH por enranciamiento del excipiente perjudican la estabilidad del principio activo, por ejemplo en las pomadas con penicilina. Según DENOËL en las pomadas anhidras no tiene importancia el pH, pero si tiene mucha en las bases emulsionadas, glicerinadas y cold-creams, pudiéndose cambiar por medio de soluciones amortiguadoras. Determina el pH por el método potenciométrico con el electrodo de vidrio. Si se trata de ensayar una emulsión A/O, al sumergir el electrodo en la muestra se recubre de una película grasa y se aísla de las gotitas de agua por lo que los valores que se obtengan deben tomarse con reservas. No ocurre lo mismo con las emulsiones O/A, en que el agua constituye la fase externa continua, ni en los geles. La determinación en todos los casos, carecerá de valor si no es reproducible y habrá que esperar algún tiempo, también en todas las determinaciones, para obtener el potencial definitivo.

DENOËL señala que el procedimiento colorimétrico consistente en la simple colocación de una gota de indicador líquido, sobre la pomada y observación del viraje es muy utilizado; como ejemplos indica el ensayo con azul de bromotimol. También menciona la determinación por simple contacto de un papel indicador de pH humedecido sobre el preparado a ensayar.

MÜNDEL y AMMANN (52) determinan el pH de pomadas con el potenciómetro "Metrolum E-157" (Methrom A. G., Herisan) introduciendo los dos electrodos en la pomada. Ensayan pomadas de estearato con

emulgente sencillo y concentración 0,05 M, 0,1 M y 0,2 M de jabón, que presentan pH débilmente alcalino no influyendo el ácido libre por no ser soluble en el agua, y pomadas con emulgente complejo que presentan todas reacción débilmente ácida o neutra.

NOGUEIRA PRISTA (53) diferencia entre pomadas A/O y O/A para proceder a la determinación del pH. Para las primeras, fase externa oleosa, funde la muestra, agita con agua destilada y determina el pH del agua bien potenciométricamente, bien colorimétricamente. Para las oleoacuosas introduce directamente el electrodo de vidrio en la pomada o bien utiliza técnica colorimétrica colocando una gota de colorante sobre la pomada y observando el viraje.

GATTEFOSSÉ (54) determina el pH de las pomadas emulsionadas por el método potenciométrico (con los electrodos de vidrio y calomelanos) preparando una dispersión al 10 por ciento de la emulsión problema en agua neutra.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—KODATZKI, W.: "Manual para la medida práctica del pH en los laboratorios científicos e industriales", 2.^a edic. española, M. Marín, Barcelona 1956.
- 2.—CLAVERA, J. M.^a: "Técnica de las medidas físicas y fisicoquímicas", 4.^a edic. edit. libr. Prieto, Granada, 1953.
- 3.—MARTIN y MARTIN, F.: Farmacia Nueva XXXI, 443 (1966).
- 4.—CLAVERA, J. M.^a: Loc. cit. en (2), pág. 452.
- 5.—BRUZER SCHERR E.: Olaj Szappan Kozmet. 13 (2) 51 (1964).
- 6.—Farmacopea Argentina, IV ed., Buenos Aires 1956, pág. 701.
- 7.—KORDATZKI, W.: Loc. cit. en (1), pág. 171.
- 8.—RAADSVELD, C. W.: Zuivelber, en Haudel 62, 1.030 (1.956), de C. A. 53, 15.406 g (1959).
- 9.—VALOVIC, M.: Z. Fleisch. Milchhyg. 52, 15 (1941), de C. A. 37, 2.090/1 (1943).
- 10.—VENCL, K.: Wien Tierärztl. Monatsschr. 28, 97 (1941), de C. A. 36, 7.165/6 (1942).
- 11.—BYSTROV, S.: Myasnaya i Molochnaya Prom. 1, 92 (1945), de C. A. 42, 296 b (1948).
- 12.—PARNALLE, C. E.: Iowa Agr. Exp. Sta. Research Bull. (316) 654 (1943). de C.A. 45, 9.192 i (1951).
- 13.—HUNKAR, B.: Int. Dairy Concep. Proc., 15 th Concep., London 3, 1.610 (1959). de C.A. 54, 14.491 f (1960).
- 14.—GARNATZ, G.: J. Assoc. Off. Agr. Chem. 23, 482 (1941), de C.A. 35, 209/7 (1941).
- 15.—ROUSSELOT, A.: Science Ind. Phot. 12, 97 (1941), de C.A. 37, 4.936/3 (1943).
- 16.—LOOSJES, R.: Chem. Weekblad 46, 902 (1950).
- 17.—INGOLD, W.: Pat. Suiza 292.451 de 2 nov. 1953, de C. A. 49, 12.054 h. (1955).
- 18.—REUTHER, H.: Plaste u. Kautschuk 3, 111 (1956), de C. A. 51, 11.002 f (1957).
- 19.—KTIONIS, K.: Chim. Chronica, Spec. ed., 25-8 (1957), de C. A. 55, 7.144 f (1961).

- 20.—PUNGOR, E.: *Act. Chim. Acad. Sci. Hung*, 27, 435 (1961), de C. A. 56, 915 b (1962).
- 21.—REBAR, J., OAKES, P. W. y FREEBY, W. A.: *Pat. USA* 3.122.420 de 25 febr. 1964, de C. A. 60, 12.362 d (1964).
- 22.—POKORNY, J., KARNAVEK, M. y POKORNA, V.: *Prumysl Potravín* 11, 439 (1960).
- 23.—COATTI, G.: *Riv. ital. ess. prof.* 41, 478 (1959).
- 24.—SUSKIND, R. R. y REBELLO, J. A.: *Arch. Dermatology* 88, 125 (1963), de *Parf. u. Kosmetick* 3, 75 (1967).
- 25.—LECUNA RUI, M. I.: *Rev. Fac. Farm. (Caracas)*, 16, 37 (1966).
- 26.—NICOLET, M.: *Schweiz. Apoth. Ztg.* 77, 477 (1939).
- 27.—KUTURNOVA, E. W.: *Farmatsiya* 6 (3) 36 (1943), de C. A. 38, 4.101/2 (1944).
- 28.—ORGASAWARA CHOKEIH J. *Pharm. Soc. Japan* 64, (7A) 6 (1944), de C. A. 45, 3.566 d (1951).
- 29.—AFONSECA, J.: *Rev. Quim. Farm.* 10, 17 (1945), de C. A. 41, 1.069 d (1947).
- 30.—WYSS, A. P.: *Merck Rep.* 54 (2) 16 (1945), de C. A. 39, 2.177/7 (1945).
- 31.—BORGMANN, K.: *Sddeut. Apoth. Ztg.* 88, 391 (1948), de C. A. 43, 1.905 g (1949).
- 32.—DOMANGE, L.: *J. Pharm. Pharmacol.* 4, 513 (1952).
- 33.—GLEICHE, G.: *Deut. Apoth. Ztg.* 94, 231 (1954).
- 34.—SETMIKAR I.: *Boll. Chim. Farm.* 98, 386 (1959).
- 35.—KING, L. D.: *News Jersey J. Pharm.* 34, 14 (1961), de C. A. 55, 26.365 c (1961).
- 36.—NILOLIC, K. y HAVRAN, J.: *Archiv Pharm. (Belgrado)* XVI, 211 (1966).
- 37.—“Philips in Scienze a. Industry” (1) (1966), de *Rassegna Chimica* XVIII, 244 (1966).
- 38.—SELTZ y MCKINNEY: *Ind. Engng. Chem.* 20, 542 (1928), de Fiedler, loc. cit. (42).
- 39.—SELTZ y SILVERMAN: *Ind. Engng Chem., Analyt. Edit.* 2, 1 (1930), de Fiedler, loc. cit. en (42).
- 40.—SCHNEIDER, E.: *Arch. klin. Chirug.* 200, 146 (1940), de Fiedler, loc. cit. en (42).
- 41.—CZETSCH-LINDENWALD, H. V. y SCHMIDT-LA BAUME, F.: “Salben und Salbengrundlagen”, Julius Springer Verlag, 1939, pág. 64.
- 42.—FIEDLER, H.: *Fette u. Seifen*, 48, 689 (1941).
- 43.—*Boll. Chim. Farm.*, 97, 742 (1958).
- 44.—CASADIO, S.: “Tecnologia Farmacéutica”, Ist. edit. Cisalpino, Milano 1960, pág. 370.
- 45.—SAUERH *Fette u. Seifen*. 48, 768 (1941).
- 46.—FIEDLER, H.: *Fette u. Seifen* 49, 711 (1942).
- 47.—ONO, T: *J. agric. chem. Soc., Japan. Bull.* 17, 22 (1941), de Fiedler, loc. cit. en (46).
- 48.—BRAUN, KARL: *Deut. Parfüm. Ztg.* 28, 180 (1942).
- 49.—VLEUGELS SCHUTTER, G. J. N.: *Nederland. Tijdschr. Geneeskunde* 94, 2.971 (1950).
- 50.—MALANGEAU: *Journées Pharmaceutiques Françaises* 1950.
- 51.—DENOËL A.: “Cours de Pharmacie Pratique”, Liège 1955, pág. 792.
- 52.—MÜNDEL, K. y AMMANN, R.: *Pharm. Acta Helv.* 30, 49 (1955).
- 53.—NOGUEIRA PRISTA, L.: *Rev. Port. Farm.* 11, 89 (1961).
- 54.—GATTEFOSSÉ: Comunicación personal, 21-11-67.