

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XI - Núm. 3-4

Marzo-Abril, 1970

Director: PROF. DR. JESUS CABO TORRES

Subdirector: PROF. DR. JOSE M.^a SUÑÉ ARBUSSA

Jefe de Redacción: PROF. ADJ. DR. JUAN OLIVER VERD

Redacción y Administración:

FACULTAD DE FARMACIA. GRANADA-ESPAÑA

Imprime: Gráficas del Sur, S. A. - Boquerón, 27-Granada 1970

1.000 ejemplares

Dep. Legal GR. núm. 17-1960

Sumario

PAG.

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

Estudio experimental del pH en sistemas dispersos de interés farmacéutico: I. Material, métodos empleados y ensayos de orientación, por S. Ibáñez y J. M. ^a Suñé	111
Determinación de alcaloides en drogas. Intento de unificación de las técnicas prescritas por la F.E. JX. II. Hoja de Jaborandi, por J. Cabo Torres y A. Villar del Fresno	123
Determinación de alcaloides en drogas. Intento de unificación de las técnicas prescritas por la F. E. IX. III. Sumidad de lobelia, por J. Cabo Torres y A. Villar del Fresno	143
Determinación de alcaloides en drogas. Intento de unificación de las técnicas de determinación prescritas por la F. E. IX. IV. Corteza de quina, por A. Villar del Fresno y J. Cabo Torres	161

TRABAJOS DE REVISION

Esteres grasos de polietilenglicol, por A. Parera	169
Bibliografía	203

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA

Director: Prof. Dr. José M.^a SUÑÉ

ESTUDIO EXPERIMENTAL DEL pH EN SISTEMAS DISPERSOS DE INTERES FARMACEUTICO: I. MATERIAL, METODOS EMPLEADOS Y ENSAYOS DE ORIENTACION (*)

por

S. IBÁÑEZ y J. M.^a SUÑÉ

Ars. Pharm. XI, 111 (1970)

INTRODUCCION

Es incuestionable el papel del pH en la elaboración de medicamentos. Es por demás conocida su intervención en la eficacia y estabilidad de muchas sustancias medicamentosas y ciertas formas farmacéuticas, colirios e inyectables al frente, exigen del estudio de tal factor, de su determinación y ajuste dentro de límites determinados.

Pero existe un campo, dentro de las formas farmacéuticas, en el que el pH ha sido menos tenido en cuenta sin que se haya dejado de reconocer su importancia, el campo de los preparados de administración cutánea. El campo de los linimentos, embrocaciones, lociones, cremas, pomadas, ..., ha tenido hasta el momento un enfoque y desarrollo más empírico que científico, más experimental que consecuente a un estudio teórico, y características tan reconocidamente importantes como el pH han sido, si no olvidadas, sí por lo menos descuidadas.

Probablemente las razones habría que buscarlas en el empirismo mencionado que ha presidido la elaboración de tales preparados, en la naturaleza oleosa o grasa de muchas de ellos que han hecho considerar en principio como impropia la consideración del pH, y en el estado físico de una gran parte de los preparados que con su viscosidad o semisolidéz ha hecho poco practicable la aplicación de los procedimientos usuales para determinarlo.

Todo ello nos movió a plantearnos el estudio de la determinación del pH en sistemas dispersos semiconsistentes.

(*) Extracto de la tesis doctoral de D. Sebastián Ibáñez Bermúdez, dirigida por el Prof. J. M. Suñé. Granada, 1970. Véanse antecedentes bibliográficos en: J. M.^a Suñé y S. Ibáñez: Ars Pharm. VIII, 477 (1967). S. Ibáñez y J. M.^a Suñé: Ars Pharm. IX, 215 (1968). S. Ibáñez y J. M.^a Suñé: Ars Pharm. X, 453 (1969).

1.—MATERIAL Y METODOS

1.1.—DESCRIPCION DE TECNICAS

1.1.1.—*Técnicas colorimétricas*

Técnica A: Técnica de Malangeau.—Se describe en el “Cours de Pharmacie Galénique”, de DENOEL (1). Se utiliza el indicador en forma de solución. En esta técnica no se ponen directamente en contacto el problema y la solución indicadora. Al poner la pomada y la solución indicadora sobre un papel de filtro humedecido con agua destilada emigran sobre ésta tanto los iones de la pomada como los del colorante, poniéndose en contacto en el centro del papel. Una vez unidos los iones de ambas procedencias se produce el viraje del indicador pudiéndose deducir el pH. La técnica descrita en la obra mencionada es la siguiente:

Sobre un portaobjetos se coloca un cuadrado de papel de filtro ordinario, de tres centímetros de lado. Se echa una gota de agua destilada en el centro del papel de filtro, en una de sus esquinas se pone una pequeña cantidad de la pomada a ensayar apretándola un poco con la espátula y en la esquina opuesta una o dos gotas del indicador; se espera uno o dos minutos hasta que el indicador difunde por el papel de filtro y se pone en contacto con la pomada, observándose el viraje.

Técnica B: Técnica de la agitación (original).—También utiliza el indicador en forma de solución, que se interpone en la pomada, colocada en un mortero, por agitación con el pistilo. A diferencia de la técnica anterior no utiliza el agua destilada y, por lo tanto, todos los iones que hacen virar al indicador provienen de la pomada. Es conveniente realizar una primera prueba utilizando un indicador universal (se ha usado el de Yamada, descrito en el apartado dedicado a indicadores) y, una vez conocido el pH aproximado, se hace una segunda experiencia con un indicador en cuyo intervalo de viraje se encuentra el pH dado por el indicador universal. La técnica seguida es la siguiente:

Se ponen dos o tres gramos de la pomada problema en una cápsula de porcelana, pequeña, bien limpia y seca, y se añaden II ó III gotas de la solución del indicador. Se interpone el indicador en la pomada por agitación vigorosa con el pistilo hasta obtener un color homogéneo. Del color obtenido se deduce el pH, teniendo en cuenta la zona de viraje del indicador.

Técnica C: Sobre “porta” (original).—Es una técnica parecida a la usada para determinar la naturaleza de las fases de una pomada-emulsión reemplazando los colorantes de tipo acuoso u oleoso por soluciones indicadoras de pH. Los indicadores están en solución alcohólica o acuosa en las cuales son solubles los H^+ que existan en la pomada. La técnica utilizada es la siguiente:

Sobre un “porta” se extiende con una espátula una capa fina y uniforme de pomada y encima de ella se depositan una o dos gotas de la solución indicadora; el colorante difunde a través de la pomada y la tonalidad resultante permite deducir el pH.

1.1.2.—Técnicas potenciométricas

Técnica D: Técnica de la fusión (original).—Es una técnica potenciométrica indirecta. Su realización consta, fundamentalmente, de tres partes. La primera consiste en incorporar a la pomada cierta cantidad de agua para que ésta arrastre los H^+ existentes en aquélla. La segunda parte tiene por objeto separar el agua incorporada con los iones disueltos, lo que se consigue rompiendo la emulsión por fusión de la pomada. En una tercera parte se pretende separar el agua de los demás componentes de la pomada, lo que se logra enfriando en el frigorífico la masa fundida. Por último se mide el pH de la solución obtenida.

En las pomadas O/A resulta difícil separar directamente el agua por la sola fusión; se consigue añadiendo a la pomada, antes de fundirla, ClNa puro. La gran solubilidad del ClNa en agua hace que se separen los demás componentes acuosos de la pomada. Por otra parte, el ClNa no influye en el valor del pH por tratarse de una sal neutra.

Ello obliga a utilizar unas variantes de la técnica según la pomada sea de tipo A/O u O/A. Son las siguientes:

Variante D₁ (para pomadas A/O): Se coloca la pomada en una cápsula y se le incorpora un 40 por ciento de agua desionizada. Se funde la pomada hidratada al baño maría y cuando está completamente fundida se lleva al frigorífico. Una vez enfriada se corta la pomada con una espátula y se recoge en un vaso de precipitados el agua que se ha separado en el fondo de la cápsula. Se espera cierto tiempo hasta que el agua esté a temperatura ambiente y se determina su pH potenciométricamente.

Variante D₂ (para pomadas O/A): Se coloca la pomada en una cápsula, se le incorpora un 40 por ciento de agua desionizada y, una vez bien incorporada, se le añaden 4-5 gramos de ClNa. Se pone a fundir la pomada al baño maría y se prosigue como en la variante D₁.

Técnica E: Determinación potenciométrica directa. Se coloca la pomada en un vaso de precipitados o pocillo y se introducen en ella los dos electrodos. A los 10 ó 15 minutos se mide el pH.

Técnica F: Técnica de Fiedler.—Al igual que la de fusión es una técnica potenciométrica indirecta. También aquí se añade agua para que arrastre los H^+ aunque en proporción muy superior y se funde para romper la emulsión, separándose el agua por filtración. La técnica es la siguiente (2):

Se funden de 5 a 10 gramos de la pomada al baño maría, se le añaden 30 ml de agua bidestilada previamente calentada a 70° C y se bate vigorosamente hasta obtener la separación neta de las fases. Se filtra sobre papel filtro previamente humedecido con agua desionizada y después de enfriado se determina el pH del filtrado en el potenciómetro.

1.2.—SOLUCIONES AMORTIGUADORAS

Son soluciones amortiguadoras todas aquellas mezclas constituidas por ácidos débiles, o bases débiles, con sus sales. Se caracterizan por oponer gran resistencia a la variación del pH cuando se les adicionan ácidos o álcalis.

Las soluciones amortiguadoras de pH conocido constituyen el auxiliar más eficaz para el trabajo que se pretende realizar. Por un lado sirve para controlar el exacto funcionamiento de los electrodos y potenciómetros. Por otro han de servirnos para incorporarlas a las pomadas objeto de ensayo para estudiar la variación que experimenta el pH de la solución después de ponerla en contacto íntimo con la pomada.

En cada caso hemos utilizado soluciones amortiguadoras diferentes, como se explica a continuación.

1.2.1.—Soluciones amortiguadoras para contrastar el potenciómetro

Se han utilizado soluciones amortiguadoras tipo que no han tenido que prepararse porque acompañaban a los potenciómetros.

Se han usado tres soluciones amortiguadoras de pH 4, 7, y 9, de la Casa Ingold, suministrados en España por Gricel, y una solución amortiguadora de pH 6,5 suministrada con los accesorios del potenciómetro Radiometer pH 28.

1.2.2.—Soluciones amortiguadoras para incorporar a pomadas

Se han preparado dos tipos de soluciones, una de gran alcance en su mayor parte en zona ácida (desde pH 2,2 a pH 8,0) y otra de valores comprendidos en la zona alcalina (desde pH 7,8 a pH 11,0).

Solución amortiguadora de gran alcance.—Se ha preparado de acuerdo con Mc-ILVAINE (3). Consta de dos soluciones madre, la primera contiene 0,1 moles de ácido cítrico por litro (21,008 gramos por litro) y la segunda es solución 0,2 molar de fosfato bisódico (35,62 gramos según SÖRENSEN).

En la tabla se indican las proporciones en que hay que mezclar las dos soluciones para obtener una serie de valores desde 2,2 a 8,0 diferenciándose cada valor del que le sigue y precede en 0,2 unidades de pH.

Na ₂ HPO ₄ 0,2 M ml	Acido cí- trico 0,1 M ml	pH	Na ₂ HPO ₄ 0,2 M ml	Acido cí- trico 0,1 M ml	pH
0,40	19,60	2,2	10,72	9,28	5,2
1,24	18,76	2,4	11,15	8,85	5,4
2,18	17,82	2,6	11,60	8,40	5,6
3,17	16,83	2,8	12,09	7,91	5,8
4,11	15,89	3,0	12,63	7,37	6,0
4,94	15,06	3,2	13,22	6,78	6,2
5,70	14,30	3,4	13,85	6,15	6,4
6,44	13,56	3,6	14,55	5,45	6,6
7,10	12,90	3,8	15,45	4,55	6,8
7,71	12,29	4,0	16,47	3,53	7,0
8,28	11,72	4,2	17,39	2,61	7,2
8,82	11,18	4,4	18,17	1,83	7,4
9,35	10,65	4,6	18,73	1,27	7,6
9,86	10,14	4,8	19,15	0,85	7,8
10,30	9,70	5,0	19,45	0,55	8,0

Los valores experimentales obtenidos potenciométricamente han variado respecto a los de la tabla de una a tres décimas.

Solución amortiguadora para la zona alcalina.—Se han preparado las soluciones de acuerdo con ATKINS y PANTIN (3). Las soluciones madre son: Solución 0,1 molar de ácido bórico (BO₃H₃, de peso molecular 61,84) adicionada de 7,46 gramos de ClK (peso molecular 74,56) por litro; solución 0,1 molar de sosa preparada con 10,6 gramos de carbonato sódico (peso molecular 106,0) por litro.

Se obtienen una serie de valores de pH, desde 7,8 a 11, mezclando las dos soluciones en la proporción que se indica en la tabla siguiente. Los valores consecutivos se diferencian en 0,2 unidades de pH.

BO ₃ H ₃ 0,1 M ml	NaOH 0,1 M ml	pH
91,7	8,3	7,8
88,8	11,2	8,0
85,0	15,0	8,2
80,7	19,3	8,4
75,7	24,3	8,6
69,5	30,5	8,8
63,0	37,0	9,0
56,4	43,6	9,2
49,7	50,3	9,4
42,9	57,1	9,6
36,0	64,0	9,8
29,1	70,9	10,0
22,1	77,9	10,2
15,4	84,6	10,4
9,8	90,2	10,6
5,7	94,3	10,8
3,5	96,5	11,0

Como en el caso anterior tampoco aquí se ha obtenido casi nunca el valor exacto de pH dado por la tabla.

1.3.—INDICADORES

Se llaman indicadores a sustancias coloreadas cuyo color varía con el pH de las soluciones que las contienen; la zona de viraje de un indicador es aquella dentro de la cual se producen los cambios de color; en general comprende 1,6 unidades de pH.

Aunque la exactitud de los indicadores no es muy grande tiene utilidad para dar una idea aproximada del pH. Se utilizan para la realización de las técnicas de medida de pH A, B y C, descritas.

Los indicadores no se utilizan para determinar el pH como tales sustancias sólidas puras, sino en forma de solución o como papeles indicadores.

1.3.1.—Soluciones indicadoras de pH.

Aprovechando el hecho de que la zona de viraje es distinta para cada indicador se ha preparado una serie de soluciones indicadoras que abarcan, sin solución de continuidad, desde pH 1,2 a pH 10. También se ha preparado una solución indicadora universal que comprende desde pH 4 a pH 10.

Se han preparado soluciones indicadoras según dos métodos, soluciones alcohólicas según F. E. IX y soluciones alcalinas de acuerdo con KORDATZKI. También se ha preparado un indicador universal, el de Yamada, siguiendo lo que señala la Farmacopea Argentina.

a) Indicadores según F. E. IX (4)

- Azul de bromotimol: Solución alcohólica al 0,04 por 100.
- Fenolftaleína: Solución alcohólica al 1 por 100.
- Rojo de metilo: Solución alcohólica al 0,2 por 100.

b) Indicadores según KORDATZKI (5)

- Azul de bromofenol: 0,1 g en 3 ml de NaOH-N/20 y la mezcla disuelta en 250 ml de agua.
- Azul de timol: 0,1 g en 4,3 ml de NaOH-N/20 y la mezcla disuelta en 250 ml de agua.
- Púrpura de bromocresol: 0,1 g en 3,7 ml de NaOH-N/20 y la mezcla disuelta en 250 ml de agua.
- Rojo cresol: 0,1 g en 5,3 ml de NaOH-N/20 y la mezcla disuelta en 250 ml de agua.
- Rojo fenol: 0,1 g en 5,6 ml de NaOH-N/20 y la mezcla disuelta en 250 ml de agua.

c) Indicador universal de Yamada (6). Está formado por:

Fenolftaleína	0.10	g
Rojo de metilo	0.0125	g
Azul de bromotimol	0.05	g
Azul de timol	0.005	g
Alcohol	100	ml

Se disuelven las sustancias en el alcohol y se neutraliza con NaOH 0,05 N hasta coloración verde claro. Se completa con agua destilada hasta 200 mililitros.

Los intervalos de pH y cambios de color de los indicadores son los que a continuación se indican:

Indicador	Intervalo de pH	Cambio de color		
		"Acido"	"Neutro"	"Alcalino"
Azul de timol	1,2- 2,8	Rojo	Anaranjado	Amarillo
Azul bromofenol	3,0- 4,6	Amarillo	Verde	Azul
Rojo de metilo	4,4- 6,0	Rojo	Anaranjado	Amarillo
Púrpura de bromocresol	5,2- 6,8	Amarillo	Anaranjado	Púrpura
Azul bromotimol	6,0- 7,6	Amarillo	Verde	Azul
Rojo fenol	6,8- 8,4	Amarillo	Anaranjado	Rojo
Rojo cresol	7,2- 8,8	Amarillo	Anaranjado	Rojo
Azul de timol	8,0- 9,6	Amarillo	Verde	Azul
Fenolftaleína	8,3-10,0	Incoloro	Rosado	Rojo

Cambios de color del indicador universal Yamada:

Hasta pH	4	Rojo
pH alrededor de	5	Anaranjado
pH " "	6	Amarillo
pH " "	7	Verde claro
pH " "	8	Verde oscuro
pH " "	9	Indigo
pH " "	10	Violeta

1.3.2.—Papeles indicadores de pH

De manera similar a lo que ocurre con las soluciones indicadoras, los papeles no son de gran exactitud pero son muy útiles para hacer una determinación rápida del pH en una solución. A veces los potenciómetros, que son aparatos eléctricos de gran precisión, dan un valor de pH que no merece garantía; para comprobar si el valor es verdadero o se debe a cualquier anomalía de funcionamiento del potenciómetro son de gran utilidad los papeles indicadores, ya que poniéndolos en contacto con la solución problema indican, según su viraje, si el pH que marca el potenciómetro es verdadero o no.

Hemos utilizado papeles indicadores de tres firmas comerciales, que son los que se describen a continuación.

a) *Papeles indicadores Lyphan*.—Están fabricados según la patente del Dr. Gerhard Kloz, de Berlín. Son una serie de papeles indicadores que comprenden toda la escala de pH. Cada tipo de la serie viene presentado en una cajita y abarca de 1 a 2 unidades de pH con una escala tipo que permite apreciar 0,3 décimas de pH. Sólo se han usado los de zona de viraje próxima a 7, por ser los valores más frecuentes en po-

madras. Los cinco tipos de papeles indicadores que hemos usado abarcan una zona de pH comprendida entre los valores 5,2 y 9,7. Son los siguientes:

<u>Denominación</u>	<u>Intervalo de viraje</u>
L 665	5,2 - 6,7
L 668	6,0 - 7,5
L 669	6,6 - 8,1
L 671	7,5 - 8,7
L 674	8,2 - 9,7

Para utilizar el papel se introduce en la solución cuyo pH se desea saber, procurando que la solución moje todos los colores que tiene el papel indicador. Se retira de la solución, se guarda un minuto y se observa a qué color de la escala se asemeja la banda de color central que es el indicador. En la cajita viene dibujada la escala y al lado de cada lista de color viene indicado el pH a que corresponde.

b) *Papel indicador Vira*.—Su presentación es análoga a la descrita para el papel Lyphan. Disponemos de una serie de papeles que abarcan una zona de pH entre 1,0 y 12,5. La zona de viraje de los distintos papeles es la siguiente:

1,0 - 2,8
2,5 - 4,3
3,6 - 5,4
6,6 - 8,4
8,2 - 10,0
9,5 - 12,5

Se utiliza de la misma forma que el papel Lyphan. Aproxima 0,3 unidades de pH.

c) *Papel indicador universal Merck*.—Se presenta en cajas circulares de plástico, en cuya cara anterior figura una escala con los distintos colores que puede presentar el papel y el pH a que corresponden.

Sólo permite precisar unidades enteras de pH. Para determinar el pH con este papel se moja con el líquido problema y se compara el color con la escala mencionada. La escala abarca desde el pH 1 al 10.

d) *Papel indicador Merck fraccionado*.—Viene presentado en un libro estuche dentro del cual se hallan los libritos de los distintos tipos de papeles y las correspondientes escalas fraccionadas. En un lado del librito vienen dispuestos los papeles que viran en la zona ácida, pH entre 0,5 y 7,0 y sus escalas, y en el otro los papeles para determinación del pH en la zona alcalina (pH 6,4 a 13'0). Este papel permite apreciar 0,3 unidades de pH.

Los papeles cuyo viraje se produce en el zona ácida son:

Viraje entre pH 3,8 - 5,4
” ” pH 5,4 - 7,0

En la zona alcalina hay los siguientes papeles indicadores:

Viraje entre	pH 6,4 - 8,0
" " "	pH 7,6 - 8,5
" " "	pH 8,1 - 10,0

Además de los indicadores anteriormente citados trae el librito un indicador que abarca de pH 0,5 a 5,0 para la zona ácida apreciando 0,5 unidades de pH y otro indicador para la zona alcalina cuya zona de viraje es de 9,5 - 13,0 apreciando 0,5 unidades de pH.

Se determina el pH por el mismo método indicado para el papel indicador universal Merck.

2.—ENSAYOS DE ORIENTACION

Con el fin de comprobar la bondad de las técnicas descritas en 1.1, se procede a efectuar unos ensayos de orientación. Para ello se eligen previamente dos excipientes, uno de tipo ácuo-oleoso y otro óleo-acuoso, ambos con idoneidad para la realización de los correspondientes ensayos.

2.1.—EXCIPIENTES UTILIZADOS

2.1.1.—*Excipiente A/O*

Se ha procurado escoger un excipiente utilizado corrientemente en la práctica farmacéutica. La vaselina es, sin lugar a dudas, el excipiente hidrófobo más tradicionalmente usado en Farmacia. A ella se ha añadido cierta cantidad de lanolina con objeto de aumentar su índice de agua y de esta forma poderla incorporar un 40 por 100 de agua. Esta tiene especial interés porque la técnica de la fusión exige adicionar a la pomada o excipiente problema un 40 por 100 de agua desionizada o de soluciones acuosas.

Vaselina	90 g
Lanolina	10 g

Preparación: Se funden la vaselina y la lanolina al baño maría y, una vez fundidas, se retira del baño y se agita en el mortero hasta enfriamiento.

2.1.2.—*Excipiente O/A*

Los excipientes acuosos son relativamente modernos en la preparación de pomadas. Los excipientes de este tipo que utilizan los preparados comerciales existentes en el mercado farmacéutico y cosmético no se indican y, por lo tanto, no puede acudirse a ellos. Esto nos ha llevado a utilizar un excipiente oficial en la USP XVII, el "Hydrophilic Ointment", cuya fórmula es la que se transcribe a continuación:

Hydrophilic Ointment U.S.P. XVII (7).

Laurilsulfato sódico	1	g
Alcohol estearílico	25	g
Vaselina	25	g
Propilenglicol... ..	12	g
Agua purificada	37	g
Metilparaben... ..	0,025	g
Propilparaben	0,015	g

Preparación: Se funde sobre baño maría el alcohol estearílico y la vaselina y manteniendo la temperatura a unos 75° se añade la solución acuosa de los demás componentes calentada a aproximadamente la misma temperatura.

Se ha introducido en la fórmula las siguientes modificaciones: En vez de alcohol estearílico alcohol cetílico por ser más asequible en el mercado español y tener prácticamente idénticas propiedades; por la misma razón se ha sustituido el propilenglicol por la glicerina. Se ha prescindido de los dos conservadores que lleva la fórmula ya que no son necesarios al no pretender elaborar preparados de larga duración.

2.2.—ENSAYOS EFECTUADOS

El fundamento de los ensayos ha consistido en la incorporación a los excipientes de una cantidad conocida de solución amortiguadora que ha sido del 40 por 100 al excipiente A/O y la sustitución de los 37 gramos de agua purificada en el excipiente O/A.

Las soluciones amortiguadoras utilizadas han abarcado pH desde 5,2 a 8,3. Concretamente han sido las siguientes:

a) Al excipiente A/O: Soluciones amortiguadoras de pH:

5,2
6,8
7,—
8,2

b) Al excipiente O/A: Soluciones amortiguadoras de pH:

5,2
5,4
6,5
6,7
7,6
8,3

Los ensayos se han repetido numerosas veces con objeto de poder llegar a una relativa concordancia que permitiera la interpretación correcta de los resultados obtenidos.

2.3.—DISCUSION DE RESULTADOS

Técnica A, de Malangeau:

Suele dar un valor que, aunque aproximado, es aceptable pero adolece de dos inconvenientes: Por una parte aparecen dos colores en el papel de filtro, uno de ellos en la zona cercana a la pomada, y el otro en el resto del papel; por otra, cuando el pH de la pomada se encuentra en una zona cercana a la neutralidad, no se sabe si el indicador ha virado por los hidrogeniones presentes en la pomada o por la gota de agua destilada que se ha puesto en el papel de filtro para favorecer la difusión de los hidrogeniones de la pomada y facilitar su encuentro con la solución indicadora.

Técnica B, de la agitación:

Tiene la misma precisión que el método anterior, sin tener sus inconvenientes. Con objeto de afinar el pH comprendido entre los dos colores extremos del indicador, se ha comparado, en lo posible, con la tabla de coloraciones que incluye el tercer apéndice a la Farmacopea Helvética (8).

Técnica C, del porta:

No tiene ninguna ventaja sobre los dos métodos anteriores y sí el inconveniente de que la mayoría de las veces no viran los indicadores por no difundir a través de la pomada el colorante.

Técnica D, de fusión al b.m. y determinación potenciométrica:

Es útil en experiencias de orientación pero no pueden considerarse definitivos los valores que con él se obtienen.

Técnica E, potenciométrica directa:

No da buenos resultados, aunque por la aparente rapidez y comodidad parece aconsejable seguir insistiendo en ella.

Técnica F, de Fiedler:

A primera vista tiene el inconveniente de arrastrar los iones con agua desionizada, variando su concentración (habrá que comprobar su influencia en los resultados) y la dificultad de una buena separación de fases.

Considerado lo que anteriormente se expone se llega a la conclusión de que, en principio, de las tres técnicas colorimétricas, basta seguir experimentando con una de ellas porque no existen diferencias

fundamentales entre ambas y mantenerlas todas no tiene ninguna ventaja sustancial que compense la pérdida de tiempo. Puestos a elegir nos inclinamos por la segunda, técnica B o de la agitación, por presentar menos inconvenientes en su aplicación.

No ocurre lo mismo con las técnicas potenciométricas, de las que no queremos prescindir de la potenciometría directa, a pesar de sus evidentes fallos, por su rapidez de ejecución, ni tampoco de las técnicas de fusión y de Fiedler, a pesar de sus innegables semejanzas, para intentar llegar a una real comparación de resultados y al establecimiento de la superioridad de una sobre la otra, si es que ello es posible.

CONCLUSIONES

A.—Selección previa de técnicas

- 1.—La técnica *colorimétrica de Malangeau* adolece de presentar tonalidades variadas de color en un mismo ensayo sin que sea posible decidir cual es la representativa del valor real de pH. Por otra parte, en la zona próxima a la neutralidad no se da definición en el viraje.
- 2.—La técnica *colorimétrica de agitación*, técnica original, no presenta los inconvenientes de la anterior, por lo que, en principio, parece seleccionable para posteriores ensayos.
- 3.—La técnica *colorimétrica del porta*, técnica original, no tiene ventajas sobre las anteriores y sí el grave inconveniente de que en numerosos casos no viran los indicadores por deficiente o inexistente difusión de los mismos a través de la pomada.
- 4.—La técnica *potenciométrica directa* tiene las ventajas de rapidez y comodidad pero es inaplicable en muchos casos.
- 5.—Las técnicas *de la fusión y de Fiedler* son en principio aceptables.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—DENOËL, A.: "Cours de Pharmacie Pratique", Liège 1955, pág. 792.
- 2.—FIEDLER: H.: Fette u. Seifen, 48, 689 (1941).
- 3.—KORDATSKY, W.: "Manual para la medida práctica del pH en los laboratorios científicos e industriales", 2.^a ed. española. M. Marín, Barcelona 1956, pág. 76-77.
- 4.—"Farmacopea Oficial Española IX", Madrid 1954, pág. 1238-39.
- 5.—KORDATSKY, W.: Obra cit. en (3), pág. 356-7.
- 6.—"Farmacopea Argentina IV". Buenos Aires 1956, pág. 701.
- 7.—"The Pharmacopoeia of the United States of America XVII" (U.S.P. XVII) New York 1965, pág. 422.
- 8.—"Pharmacopoea Helvetica V, Suppl. I, II et III", Berne 1935, 1949, 1954 y 1958/62.