

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XI - Núm. 5-6

Mayo-Junio, 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:
II. Ensayos definitivos para la selección de técnicas, por S. Ibáñez y
J. M.^a Suñé 215
- El azufre de los suelos y su posible influencia en la tuberculosis y el repilo
de los olivos, por C. Pérez Miranda, V. Callao y P. Romero 241
- Nota a la Farmacopea Española IX edición: Glicerofosfato cálcico, por R. Gar-
cía Villanova y J. Sáenz de Buruaga L. 247
- Estudio etiológico de las infecciones producidas por el género *Cándida* en
Santa Cruz de Tenerife, por J. Santana 251
- Valoración espectrofotométrica de vitaminas B₁, B₆ y C con N-Bromosuccini-
mida, por F. Bosch Serrat 267
- Notas fitosociológicas breves, I. por J. Fernández Casas 273

TRABAJOS DE REVISION

| | |
|--|-----|
| Cauces actuales del análisis químico, por R. García Villanova | 299 |
|--|-----|

TRABAJOS DE COLABORACION

| | |
|--|-----|
| Técnicas para el estudio de la mineralización del P-contenido en el —ADN—, por bacterias del suelo, por J. M. Barea, R. Azcón y V. Callao Fábregat | 303 |
| Bibliografía | 311 |

TRABAJOS ORIGINALES DE LA FACULTAD

DEPARTAMENTO DE FARMACIA GALENICA

Director: Prof. Dr. JOSE M.^a SUÑÉ

ESTUDIO EXPERIMENTAL DEL pH EN SISTEMAS DISPERSOS DE INTERES FARMACEUTICO: II. ENSAYOS DEFINITIVOS PARA LA SELECCION DE TECNICAS (*)

por

S. IBAÑEZ y J. M.^a SUÑÉ

Ars. Pharm. XI, 215 (1970).

3.—ENSAYOS DEFINITIVOS PARA LA SELECCION DE TECNICAS

Con objeto de reducir al mínimo el número de técnicas de determinación de pH seleccionadas para el estudio experimental de pomadas medicamentosas, con objeto de no prolongar indefinidamente los ensayos si el número de ellas es demasiado elevado, se procede a otra serie de ensayos previos, ya definitivos. Para ello procede, de manera similar a lo efectuado en el capítulo anterior, una selección de excipientes a utilizar, mención de las técnicas que van a ensayarse, ensayos efectuados, expresión de los resultados obtenidos y, finalmente, discusión de los mismos para llegar a unas posibles conclusiones.

3.1.—EXCIPIENTES UTILIZADOS

En esta ocasión se aumenta el número de excipientes objeto de ensayo, eligiendo, dentro de lo posible, fórmulas oficiales de probada utilidad y muy representativas, cuatro de ellas para el grupo de acuo-oleosos y cinco para el de óleo-acuosos.

3.1.1.—*Excipiente A/O*

Excipiente n.º 1.—A la vaselina, tradicional excipiente hidrófobo, se le adiciona lanolina para aumentar su hidrofilia (índice de agua), ya que se precisa la incorporación de un mínimo de 40 por ciento de agua

(*) Extracto de la tesis doctoral de don Sebastián Ibañez Bermúdez, dirigida por el Prof. J. M.^a Suñé. Granada, 1970. Véase la primera parte del trabajo: S. Ibañez y J. M.^a Suñé, Ars Pharm. XI, 111 (1970).

al excipiente para aplicar la técnica de fusión. La fórmula utilizada es la que sigue:

| | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Vaselina | ... | ... | ... | ... | ... | 90 g |
| Lanolina | ... | ... | ... | ... | ... | 10 g |

Preparación: La indicada en el apartado 2.1.1.

Excipiente n.º 2.—Idéntico al anterior en componentes pero incrementada la proporción de lanolina para estudiar la posible influencia de dicho aumento en la determinación del pH al facilitar la incorporación de agua. Su fórmula:

| | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Vaselina | ... | ... | ... | ... | ... | 80 g |
| Lanolina | ... | ... | ... | ... | ... | 20 g |

Preparación: Como la anterior.

Excipiente n.º 3.—“Pomada cetílica”, de F. E. IX (1), capaz de incorporar según el texto oficial “un 60 por ciento de su peso de agua, dando lugar a la formación de cremas estables”. Su fórmula:

| | | | | | | |
|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Vaselina blanca | ... | ... | ... | ... | ... | 86 g |
| Lanolina | ... | ... | ... | ... | ... | 10 g |
| Alcohol cetílico... | ... | ... | ... | ... | ... | 4 g |

Preparación: Fúndase sobre baño maría el alcohol cetílico. Añádase la lanolina agitando continuamente y, por último, la vaselina blanca. Retírese la mezcla fundida del baño maría y continúese batiendo hasta enfriamiento y obtención de pomada homogénea.

Excipiente n.º 4.—Se ha utilizado el “Hydrophilic Ointment” de USP XV (2) modificado reemplazando el monoestearato de polietilenglicol 1.540 (“Polyoxyl 40 stearate” del original) por el monoestearato de polietilenglicol 400 con objeto de obtener emulsión A/O, el alcohol estearílico por alcohol cetílico y el propilenglicol por glicerina. La fórmula, pues, es la siguiente:

| | | | | | |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|---------|
| Estearato de PEG 400 | ... | ... | ... | ... | 5 g |
| Alcohol cetílico... | ... | ... | ... | ... | 25 g |
| Vaselina | ... | ... | ... | ... | 21 g |
| Glicerina | ... | ... | ... | ... | 12 g |
| Agua purificada... | ... | ... | ... | ... | 37 g |
| Metilparaben | ... | ... | ... | ... | 0,025 g |
| Propilparaben | ... | ... | ... | ... | 0,015 g |

Preparación: Fundir sobre baño maría el alcohol estearílico, la vaselina y el estearato de PEG 400 y manteniendo la temperatura a unos 75° C, añadir la solución acuosa de los demás componentes calentada a aproximadamente la misma temperatura.

3.1.2.—*Excipientes O/A*

Excipiente n.º 1.—“Hydrophilic Ointment” USP XVII, descrito en el apartado 2.1.2. También aquí se han sustituido el alcohol estérilico y el propilenglicol por el alcohol cetílico y la glicerina, respectivamente, por las razones expuestas anteriormente.

Excipiente n.º 2.—Se ha utilizado el “Hydrophilic Ointment” USP XV (2), con las mismas variaciones que en el excipiente 1. Su fórmula es:

| | | |
|------------------------------|-------|---|
| Estearato de PEG 1540 | 5 | g |
| Alcohol cetílico... .. | 25 | g |
| Vaselina | 21 | g |
| Glicerina | 12 | g |
| Agua purificada... .. | 37 | g |
| Metilparaben | 0,025 | g |
| Propilparaben | 0,015 | g |

Preparación: Idéntica a la del n.º 4 del apartado anterior (3.1.1.).

Excipiente n.º 3.—Crema de estearato sódico del Codex VIII (3), de fórmula:

| | | |
|---------------------------------|----|---|
| Acido esteárico... .. | 14 | p |
| Solución oficial de sosa | 3 | p |
| Glicerina | 28 | p |
| Agua | 55 | p |

Preparación: Calentar a baño maría el ácido esteárico, la glicerina y el agua. Una vez fundido el ácido esteárico, agitar la mezcla y añadir suavemente la solución de hidróxido sódico. Dejar enfriar agitando de manera constante.

La “solución oficial de sosa” del Codex es la preparada al 40 por ciento P/V de sosa. La hemos preparado más diluída, al 20 P/V, por ser más cómoda su adición para llevar a cabo la saponificación, y el incremento de volumen se ha disminuído del total de agua.

Este excipiente se ha seleccionado por ser muy frecuente tanto en Cosmética como en Farmacia el uso de las cremas de estearato.

Excipiente n.º 4.—Es la crema de estearato amónico del Formulario de Farmacia Militar. Su fórmula (4):

| | | |
|-------------------------|-----|---|
| Acido esteárico... .. | 170 | g |
| Amoniaco oficial | 5 | g |
| Glicerina | 700 | g |
| Agua destilada | 79 | g |

Preparación: Calíentese en baño maría la mezcla de ácido esteárico, agua y glicerina; después de fundido aquél, agítese, con espátula de madera, y añádase, por pequeñas porciones, el álcali; continúese calentando para obtener una masa líquida; compruébese con fenolftaleína que el producto tiene reacción neutra; homogénécese en un mortero.

Se ha sustituido el amoníaco de la fórmula por carbonato amónico en cantidad equivalente. La razón del cambio radica en que la fórmula contiene un 5 por mil de amoníaco, nosotros utilizamos 100 gramos de pomada en cada prueba y al medir 0,5 ml de amoníaco podríamos cometer un error, que traería como consecuencia una saponificación deficiente. Además el CO₂ desprendido hace que la pomada resulte más esponjosa y con mejor aspecto.

Excipiente n.º 5.—“Emulsifying Ointment”, de la Farmacopea Británica (5). Su fórmula:

| | |
|-------------------------|------|
| Cera emulsiva | 30 g |
| Vaselina | 50 g |
| Parafina líquida | 20 g |

Preparación: Fúndase conjuntamente y agítese hasta enfriamiento.

3.2.—TECNICAS

De acuerdo con lo expuesto en la discusión de resultados de los ensayos de orientación, apartado 2.3, se utiliza una sola técnica colorimétrica, la que denominamos B o de la agitación, y seguimos con las tres potenciométricas, todas ellas de acuerdo con la metódica descrita en el apartado 1.1, excepto la D o de la fusión, que modificamos ligeramente en los siguientes puntos:

En el grupo de excipientes A/O se mantiene exactamente la variante D₁ para los que numeramos con 1, 2 y 3; en el 4, en vez de añadir un 40 por ciento de agua purificada o solución amortiguadora, sirve como tal la que contiene, es decir, los 37 g de agua de la fórmula original se reemplazan por solución amortiguadora. Por lo que respecta a los excipientes O/A se ha seguido exactamente la técnica D₂ excepto en lo referente al agua, que en los excipientes números 1, 2 y 3, por contenerla en cantidad suficiente en su fórmula, no se ha añadido otro, sino simplemente reemplazado la de ella por solución amortiguadora. El excipiente n.º 4 contiene tan solo una pequeña cantidad de agua, por lo que, además de reemplazarla por solución amortiguadora, se le ha adicionado hasta un 50 por ciento más y al excipiente n.º 5 que es anhidro se le ha adicionado también un 50 por ciento de solución amortiguadora.

3.3.—ENSAYOS EFECTUADOS

De manera similar a lo efectuado en los ensayos de orientación, se ha incorporado a los excipientes A/O n.º 1, 2 y 3 un 40 por ciento de soluciones amortiguadoras y en el núm. 4 se han reemplazado los 37 g de agua de la fórmula por solución amortiguadora. Esta misma operación se ha efectuado con los excipientes O/A núm. 1 a 4, mientras que al núm. 5, que es anhidro, se le añade el 40 por ciento de solución amortiguadora.

En cada caso, es decir, en cada excipiente, se ensaya la determinación de pH mediante las cuatro técnicas seleccionadas, previa adición de tres soluciones amortiguadoras de diferente pH (se ha procurado que uno fuera ácido, otro neutro y el tercero alcalino, con el fin de comprobar las diferencias entre los valores experimentales hallados y los de las soluciones amortiguadoras incorporadas).

3.4.—EXPRESION DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos se exponen en los cuadros que siguen. En ellas se indica el pH de la solución amortiguadora incorporada y en la columna correspondiente a cada técnica, un solo valor cuando los ensayos efectuados han diferido en $\pm 0,1$ unidades de pH y dos valores, los más dispersos obtenidos cuando la diferencia entre los varios datos experimentales ha superado aquel margen.

Excipientes A/O

| Excp. | pH solución | Técnica B | Técnica D | Técnica E | Técnica F |
|-------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| N.º 1 | 6,1 | 6,0-6,8 | 6,3 | 5,4 | 7,1 |
| " | 6,9 | 6,8-7,6 | 6,6 | 6,9 | 7,1 |
| " | 7,8 | 6,8-7,6 | 6,6 | 6,9 | 7,1 |
| N.º 2 | 5,25 | 4,6-5,0 | 5,2 | 5,4 | 5,8 |
| " | 6,9 | 6,0-7,6 | 6,6 | — | 7,2 |
| " | 7,95 | 6,0 | 4,5-5,8 | 5,3 | 6,9 |
| N.º 3 | 5,0 | 5,0-6,0 | 5,1 | 5,8 | 5,4 |
| " | 6,9 | 6,0-7,6 | 6,6 | — | 6,3 |
| " | 7,9 | 6,8-7,6 | 7,2 | 6,7 | 7,4 |
| N.º 4 | 6,1 | 4,6-4,8 | 3,5 | 5,6 | 6,5 |
| " | 6,8 | 5,0 | 3,8 | — | 6,5 |
| " | 7,9 | 6,5-6,9 | 4,2 | 6,8 | 7,1 |

Excipientes A/O

| Excp. | pH solución | Técnica B | Técnica D | Técnica E | Técnica F |
|-------|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| N.º 1 | 5,1 | 4,6-6,0 | 4,4-4,7 | 4,5-4,7 | 5,5 |
| " | 6,8 | 4,6-6,0 | 6,2 | 5,7 | 7,7 |
| " | 8,3 | 3,0-4,4 | 6,1 | 5,3 | 7,8 |
| N.º 2 | 6,6 | 3,0-4,4 | 4,4 | 3,0 | 4,5 |
| " | 8,1 | 5,0-5,2 | 5,4 | 4,9 | 6,1 |
| " | 8,3 | 5,2-6,0 | 6,0 | 5,8 | 7,3 |
| N.º 3 | 5,7 | 7,6-8,0 | 6,1 | 8,7 | 5,5-5,8 |
| " | 6,2 | 8,4-9,6 | 6,7 | 9,3 | 5,7 |
| " | 6,7 | 8,4-8,8 | 6,6 | 8,0 | 9,1 |
| N.º 4 | 5,3 | 6,0-6,8 | 6,0 | 6,7 | 6,3 |
| " | 6,9 | 6,8-7,6 | 5,2 | 7,1-7,6 | 5,5 |
| " | 8,8 | 6,0-6,8 | 5,7 | 6,8 | 7,0 |
| N.º 5 | 5,0 | 5,2-6,0 | 4,0 | 5,0 | 5,6 |
| " | 7,1 | 6,5-7,0 | 5,7 | 6,7 | 7,4 |
| " | 8,3 | 7,6-8,0 | 7,0 | 7,6 | 8,4 |

3.5.—DISCUSION DE RESULTADOS

Lo primero que salta a la vista al observar los cuadros de resultados es que la dispersión de valores se da casi exclusivamente al utilizar la técnica B lo que es consecuencia de una franca inseguridad en la apreciación del valor experimental correspondiente. Con las demás técnicas es verdadera excepción el caso en que exista dispersión de valores y nunca excesivamente marcada.

La técnica E no ha podido utilizarse en algunos ensayos con excipientes A/O por fallo del potenciómetro. En general ha dado valores poco concordantes con los de las soluciones amortiguadoras incorporadas, sin que exista regularidad en el sentido o valor de las variaciones.

Sin lugar a dudas las técnicas que se han mostrado más concordantes han sido las D y F. Existen en algunos casos unas diferencias señaladas entre el valor hallado y el de la solución amortiguadora incorporada, casi siempre explicables por la composición del excipiente. Los valores hallados mediante aplicación de la Técnica D son, en general, algo más bajo (más ácidos) que los que se encuentran con la técnica F.

3.6.—ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS TÉCNICAS DE FUSIÓN Y DE FIEDLER

3.6.1.—*Introducción.*

En el apartado anterior ha quedado perfectamente establecida la mayor idoneidad de las técnicas de fusión y de Fiedler para la determinación del pH de pomadas.

No contentos todavía con los resultados alcanzados, estudiamos comparativamente las técnicas de fusión y de Fiedler aplicándolas a la determinación del pH de pomadas elaboradas incorporando a un excipiente A/O soluciones no reguladoras de diferentes pH.

3.6.2.—*Excipiente utilizado.*

Se utiliza el excipiente núm. 2 descrito en el apartado 3.1.1., al que se incorpora en todos los casos un 40 por 100 de líquido.

3.6.3.—*Soluciones incorporadas.*

- a) Sol. 0,1 M de ácido cítrico (pH = 2,1 a 2,3).
- b) Agua potable (pH = 7,75-8,15).
- c) Sol. 0,1 M de bicarbonato sódico (pH = 8,45 a 8,70).

Respecto al bicarbonato sódico conviene hacer las siguientes consideraciones: Su peso molecular es de 84,01 por lo que la solución 0,1 M deberá contener 8,401 gramos por litro, o 0,84 por 100 y en 40 de solución a incorporar al excipiente anhidro 0,336 g. Como es soluble en 12 partes de agua a 15° C. ha de disolverse perfectamente en concentración 0,1 M., sin experimentar alteración alguna, pero si se calienta, a partir de los 70° C empieza a descomponerse liberando CO₂ y a 125° C da la sal neutra. La solución preparada en frío, si se calienta pierde CO₂ y la sal disuelta va pasando a sexquíóxido, sobre todo si se agita vigorosamente. La solución recién preparada en frío, sin agitación, tiene reacción débilmente alcalina al papel de tornasol, pero la alcalinidad aumenta cuando se agita o se calienta y también con el tiempo.

Las consideraciones teóricas sobre la alteración de las soluciones de bicarbonato nos han aconsejado preparar unas pruebas en blanco (sin excipiente) con el bicarbonato. Se ha hecho una primera prueba hallando el pH de la solución en el supuesto de que todo el bicarbonato se hubiera convertido en carbonato sódico y otra prueba suponiendo que sólo la mitad del bicarbonato se hubiera transformado en carbonato.

Blanco n.º 1: En el supuesto de que todo el bicarbonato haya pasado a carbonato la reacción sería:



Los 40 ml de solución 0,1 M de bicarbonato contienen 0,336 g de bicarbonato y, por hidrólisis total, dan origen a 0,211 g de carbonato sódico. El blanco ha consistido en disolver 0,211 g de carbonato en agua y medir su pH. El pH resultante ha sido 9,55.

Blanco n.º 2: En este caso se ha supuesto que sólo la mitad del bicarbonato se ha disociado. Una vez hechos los cálculos correspondientes ha resultado que en 40 ml habría 0,168 g de bicarbonato y 0,105 g de carbonato. El pH de la solución así preparada ha sido de 9,6, o sea, prácticamente idéntico al blanco primero.

3.6.4.—Resultados obtenidos

En cada caso se ha determinado el pH de la solución antes de incorporarla al excipiente y la variación experimentada después de la incorporación, determinado siempre por los dos procedimientos en estudio. Se han hallado las desviaciones absoluta y relativa (ésta en tanto por 100) con relación al pH medio obtenido en cada técnica y el error medio de la media (s) y valor absoluto y en tanto por 100. Se efectuaron 10 pruebas en cada ensayo.

| a) | Técnica | (pH sol. 0,1M ác. cítrico = 2,10) | | Técnica | (pH sol. 0,1M ác. cítrico = 2,3) | |
|-------------|------------------|-----------------------------------|------|------------------|----------------------------------|------|
| | D | Desviaciones | | F | Desviaciones | |
| Prueba núm. | pH | $\bar{x} - x$ | % | pH | $\bar{x} - x$ | % |
| 1 | 2,35 | + 0,10 | 4,44 | 2,75 | — 0,10 | 3,5 |
| 2 | 2,30 | + 0,05 | 2,30 | 2,90 | + 0,05 | 1,75 |
| 3 | 2,20 | — 0,05 | 2,20 | 3,05 | + 0,20 | 7,0 |
| 4 | 2,30 | + 0,05 | 2,20 | 2,75 | — 0,10 | 3,5 |
| 5 | 2,20 | — 0,05 | 2,20 | 2,80 | — 0,05 | 1,75 |
| 6 | 2,15 | — 0,10 | 4,44 | 2,80 | — 0,05 | 1,75 |
| 7 | 2,15 | — 0,10 | 4,44 | 2,85 | 0 | 0 |
| 8 | 2,20 | — 0,05 | 2,20 | 2,80 | + 0,05 | 1,75 |
| 9 | 2,15 | — 0,10 | 4,44 | 2,85 | 0 | 0 |
| 10 | 2,35 | + 0,10 | 4,44 | 2,90 | + 0,05 | 1,75 |
| | S = 22,35 | | | S = 28,45 | | |
| | \bar{x} = 2,25 | | | \bar{x} = 2,85 | | |
| | s = 0,0833 | | | s = 0,0897 | | |
| | s% = 3,5 | | | s% = 3,1 | | |

| b) | Técnica D | (pH del agua 7,75-8,15) | | Técnica F | (pH del agua 7,70) | | |
|------------------|-------------|-------------------------|---------------------------------|------------------|--------------------|---------------------------------|--|
| | Prueba núm. | pH | Desviaciones $\bar{x} - x$ % | | pH | Desviaciones $\bar{x} - x$ % | |
| 1 | 6,80 | — 0,60 | 8,10 | 8,60 | + 0,45 | 5,4 | |
| 2 | 8,60 | + 1,20 | 16,20 | 8,60 | + 0,45 | 5,4 | |
| 3 | 7,50 | + 0,10 | 1,35 | 8,10 | — 0,05 | 0,6 | |
| 4 | 7,65 | + 0,25 | 3,37 | 7,90 | — 0,25 | 3,0 | |
| 5 | 7,00 | — 0,40 | 5,40 | 8,60 | + 0,45 | 5,4 | |
| 6 | 7,15 | — 0,25 | 3,37 | 7,80 | — 0,35 | 4,2 | |
| 7 | 7,65 | + 0,25 | 3,37 | 7,90 | — 0,25 | 3,0 | |
| 8 | 7,05 | — 0,35 | 4,72 | 7,80 | — 0,35 | 4,2 | |
| 9 | 7,20 | — 0,20 | 2,70 | 7,90 | — 0,25 | 3,0 | |
| 10 | 7,40 | 0 | 0 | 8,20 | + 0,05 | 0,6 | |
| S = 74,00 | | s = 0,507 | | S = 81,40 | | s = 0,340 | |
| \bar{x} = 7,40 | | s% = 6,8 | | \bar{x} = 8,15 | | s% = 4,1 | |

| c) | Técnica D | (pH sol. 0,1M CO ₂ H Na = 8,45-8,70) | | Técnica F | (pH sol. 0,1M CO ₂ H Na = 8,35) | | |
|------------------|-------------|---|---------------------------------|------------------|--|---------------------------------|--|
| | Prueba núm. | pH | Desviaciones $\bar{x} - x$ % | | pH | Desviaciones $\bar{x} - x$ % | |
| 1 | 0,90 | + 0,15 | 1,71 | 9,20 | + 0,25 | 2,77 | |
| 2 | 8,60 | — 0,15 | 1,71 | 8,95 | 0 | 0 | |
| 3 | 8,95 | + 0,20 | 2,28 | 9,10 | + 0,15 | 1,66 | |
| 4 | 9,05 | + 0,30 | 3,42 | 8,80 | — 0,15 | 1,66 | |
| 5 | 8,85 | + 0,10 | 1,14 | 9,10 | + 0,15 | 1,66 | |
| 6 | 8,75 | 0 | 0 | 7,95 | — 1,00 | 11,1 | |
| 7 | 8,60 | — 0,15 | 1,71 | 9,75 | + 0,10 | 1,11 | |
| 8 | 8,60 | — 0,15 | 1,71 | 8,85 | — 0,10 | 1,11 | |
| 9 | 8,65 | — 0,10 | 1,14 | 9,20 | + 0,25 | 2,77 | |
| 10 | 8,75 | 0 | 0 | 9,10 | + 0,15 | 1,66 | |
| S = 87,70 | | s = 0,163 | | S = 89,40 | | s = 0,366 | |
| \bar{x} = 8,75 | | s% = 1,9 | | \bar{x} = 8,95 | | s% = 4 | |

3.6.5.—Comentarios

a) A la adición de sol. 0,1 M de ácido cítrico.

El pH obtenido por aplicación de la técnica D o de fusión es ligeramente superior al de la solución de ácido cítrico incorporada, cosa explicable por la dilución que entraña la metódica de la técnica al exigir la

adición de un 40 por ciento de agua. Las desviaciones de los valores individuales de pH respecto al valor medio (\bar{x}_{10}) son muy pequeñas, alcanzando como máximo el 4,44 por ciento. El error medio de la media es del 3,5 por ciento.

También con la técnica F o de Fiedler se obtiene un pH algo mayor que el de la solución de ácido cítrico incorporada, incluso algo más elevado que el obtenido con la técnica D, lo que podría explicarse probablemente por la todavía mayor dilución que exige la aplicación de la técnica F. La desviación máxima obtenida respecto a la media (\bar{x}_{10}) ha sido del 7,0 por ciento, pero ello en un solo caso, ya que en general las desviaciones han sido más pequeñas que con la técnica D. El error medio de la media es del 3,1 por ciento.

b) *A la adición de agua potable*

El pH que se obtiene aplicando la técnica D o de la fusión es ligeramente inferior al del agua incorporada, lo que puede explicarse también aquí, puesto que nos encontraremos en la zona de alcalinidad, por la dilución que tiene lugar al aplicar la mencionada técnica D. Los valores individuales de pH, a excepción de dos de ellos, los dos primeros precisamente, presentan una desviación máxima del 5,4 por ciento respecto a la media (\bar{x}_{10}). El error medio de la media alcanza el 6,8 por ciento.

Con la técnica F o de Fiedler se obtiene un pH medio (\bar{x}_{10}) mayor que el del agua incorporada, lo que no tiene fácil explicación, puesto que ambos se encuentran en zona alcalina. La desviación máxima de los valores individuales respecto a la media de las diez determinaciones alcanza un máximo también del 5,4 por ciento, o sea, idéntico al de la técnica D. El error medio de la media es del 4,10 por ciento.

c) *A la adición de sol. 0,1 M de bicarbonato sódico*

El pH determinado mediante la técnica D o de la fusión en diez ensayos repetidos da un valor medio ligeramente superior al de la solución incorporada. Puesto que nos hallamos en zona alcalina no puede explicarse por la dilución que entraña el método, que daría lugar a una disminución del pH, ni en influencia del excipiente que determina pH ligeramente ácido y, por tanto, también ayudaría a un descenso. El aumento sólo nos lo explicamos por un inicio de hidrólisis motivado por la dilución y por el calentamiento, pero sólo inicio porque varía muy poco del pH de la solución incorporada y sigue muy lejos de los blancos hidrolizados. Las desviaciones de los valores individuales respecto a la media (\bar{x}_{10}) son muy pequeñas, alcanzando la mayor sólo el 3,42 por ciento. El error medio de la media es sólo del 1,9 por ciento.

También aplicando la técnica F o de Fiedler el valor medio obtenido para el pH (\bar{x}_{10}) es superior al de la solución incorporada: la explicación que encontramos es la misma indicada en la técnica D.

Por lo que respecta a las desviaciones de los valores individuales respecto a la media, son todas muy aceptables, alcanzando un máximo del 2,77 por ciento, excepto en una determinación en que la desviación del 11,1 por ciento hace pensar en intervención del azar. El error medio de la media es del 4 por ciento.

No parece posible, con los datos obtenidos, establecer la superioridad práctica de ninguna de las técnicas.

3.7—APLICACION DE LAS TECNICAS D Y F A DOS POMADAS MEDICAMENTOSAS, UNA ACIDA Y OTRA ALCALINA

3.7.1.—Introducción

Se han realizado unas pruebas de pH con las dos técnicas seleccionadas, técnica D o de la fusión y F o de Fiedler, en pomadas medicamentosas.

Se han elegido pomadas con sustancias alcalinas o ácidas para observar mejor la bondad de las técnicas, ya que de haber utilizado pomadas con sustancias neutras, el valor del pH podría ser debido, bien a dichas sustancias, bien al agua desionizada que se añade en cada técnica.

3.7.2.—Pomada ácida

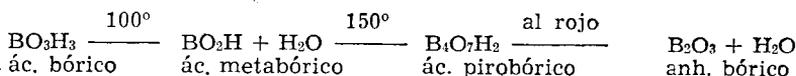
3.7.2.1.—Justificación de la fórmula empleada

Se ha elegido la clásica pomada de ácido bórico o vaselina boricada pero utilizando en vez de vaselina sola, el excipiente de tipo A/O utilizado en las experiencias anteriores, a base de vaselina y lanolina, al que se ha incorporado un 10 por ciento de ácido bórico en polvo. La fórmula, pues, ha sido:

| | | | | | | | | |
|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Vaselina | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | 80 g |
| Lanolina | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | 20 g |
| Acido bórico | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | 10 g |

Con esta modificación el ácido bórico queda en la fórmula al 9,09 por ciento.

Respecto al ácido bórico conviene hacer las siguientes consideraciones: Su fórmula química es BO_3H_3 . Su peso molecular 62. A 15°C se disuelve una parte de ácido bórico en 15 partes de agua, a 100°C se disuelve una parte en 3-4 partes de agua. Si se calientan sus soluciones acuosas, el vapor de agua se desprende acompañado de ácido bórico. Por el calor sufre las siguientes modificaciones:



Estas modificaciones de solubilidad y composición química del ácido bórico al aumentar la temperatura, han aconsejado preparar dos blancos en cada técnica, ya que el empleo de calor en ambas, podría dar lugar a modificaciones del pH por cambio químico o, simplemente, de solubilidad del ácido bórico.

a) *Técnica D.*

Blanco 1: Se han disuelto 10 gramos de ácido bórico, cantidad correspondiente a 100 gramos de excipiente, en 40 ml de agua desionizada (la que corresponde añadir para aplicar la técnica D). Se obtiene un pH de 4,4.

Blanco 2: Igual al anterior, pero se ha determinado el pH después de someter la solución al baño maría, enfriar en refrigerante y recuperación de la temperatura ambiente. El pH obtenido ha sido de 4,1.

b) *Técnica F.*

Blanco 1: Se han disuelto los 10 gramos de ácido bórico en 300 ml de agua desionizada, volumen que corresponde al que debe añadirse al aplicar la técnica F. Se obtiene un pH de 4,35.

Blanco 2: Se opera como el anterior, pero el pH se determina después de calentar a baño maría y enfriar a temperatura ambiente. Se obtiene un pH de 4,5.

Conviene dejar constancia que en los ensayos correspondientes a la fórmula que se estudia los 40 ml de agua que se añaden no lo son a 100 g de pomada sino a 110 gramos (100 g de excipiente más 10 g de ácido bórico).

3.7.2.2.—Resultados obtenidos

Se ha determinado el pH del agua desionizada utilizada que varía de 5,85 a 6,1 y la de la solución acuosa de ácido bórico al 10 por ciento que es de 4,4.

El pH de la pomada se ha determinado mediante las dos técnicas en estudio, D y F, haciendo diez ensayos para cada una y en las dos series se ha hallado la media, la desviación individual respecto a dicha media y su expresión porcentual y el error medio de la media con su expresión porcentual. Todos estos datos son los que se exponen a continuación.

| Prueba núm. | Técnica D | | | Técnica F | | |
|------------------|-----------|---------------|-------|------------------|---------------|-----------|
| | pH | Desviaciones | | pH | Desviaciones | |
| | | $\bar{x} - x$ | % | | $\bar{x} - x$ | % |
| 1 | 5,05 | — 0,20 | 3,80 | 6,20 | + 0,40 | 6,80 |
| 2 | 4,70 | — 0,55 | 10,45 | 6,05 | + 0,15 | 2,55 |
| 3 | 5,85 | + 0,60 | 11,40 | 6,05 | + 0,15 | 2,55 |
| 4 | 4,70 | — 0,55 | 10,45 | 5,50 | — 0,30 | 5,10 |
| 4 | 4,70 | — 0,55 | 10,45 | 5,50 | — 0,30 | 5,10 |
| 5 | 5,40 | + 0,15 | 2,85 | 5,40 | — 0,40 | 6,80 |
| 6 | 5,80 | + 0,55 | 10,45 | 6,30 | + 0,50 | 8,50 |
| 7 | 5,10 | — 0,15 | 2,85 | 5,75 | — 0,05 | 0,85 |
| 8 | 4,90 | — 0,35 | 6,65 | 5,20 | — 0,60 | 10,20 |
| 9 | 5,60 | + 0,35 | 6,65 | 5,95 | + 0,15 | 2,55 |
| 10 | 5,55 | + 0,30 | 5,70 | 5,60 | — 0,20 | 3,40 |
| S = 52,65 | | s = 0,433 | | S = 58,00 | | s = 0,354 |
| \bar{x} = 5,25 | | s% = 8,2 | | \bar{x} = 5,80 | | s% = 6,1 |

3.7.2.3.—Comentarios

El valor medio de pH resultante de diez ensayos en que se aplicó la técnica D o de la fusión, es bastante superior al del blanco teórico (solución de ácido bórico al 10 por ciento), lo que puede explicarse por la dilución del método y por el pH del excipiente. Sin embargo las desviaciones desmesuradamente crecidas de los valores individuales respecto a la media, que en cuatro casos superan el 10 por ciento y en otros tres el 5 por ciento, así como el error medio de la media que alcanza el 8,2 por ciento, hace pensar en una influencia directa de las variaciones de solubilidad del ácido bórico por modificaciones pequeñas en la técnica en la fusión y posterior enfriamiento de la pomada. En efecto, teniendo en cuenta la solubilidad del ácido bórico a temperatura ambiente, de los 10 gramos de la fórmula sólo unos 2,6 g han de disolverse en el agua, quedando 7,4 g sin hacerlo; al calentar se alcanza la solubilidad total pero al enfriar a continuación en el frigorífico es probable que quede disuelto incluso menos de aquellos 2,6 g iniciales. Todas estas modificaciones en la cantidad disuelta han de influir sin duda en el valor del pH.

La aplicación de la técnica de Fiedler, técnica F, para determinar el pH, proporciona un pH todavía más elevado (menos ácido) que con la técnica D, siendo por el contrario las desviaciones menos acusadas ya que en un solo caso se supera el 10 por ciento y en cuatro casos más el 5 por ciento. El error medio de la media es de 6'1 por ciento. Todo ello puede explicarse por no experimentar la muestra cambios bruscos de temperatura como ocurría con la técnica D y, sobre todo, por la gran dilución a que se opera, que hace que todo el ácido bórico se encuentre disuelto sin alcanzarse la saturación de la solución.

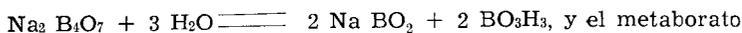
3.7.3.—*Pomada alcalina*3.7.3.1.—*Justificación de la fórmula empleada:*

Se ha tomado como base la *Pomada de borato sódico* del "Formulario Español de Farmacia Militar" (6), modificada de manera adecuada a las condiciones de la experiencia. La fórmula empleada ha sido:

| | |
|----------------------------------|------|
| Lanolina | 46 g |
| Aceite de oliva... .. | 12 g |
| Agua desionizada | 32 g |
| Borato sódico, polvo fino | 10 g |

La fórmula original contiene aceite de almendras, agua de rosa, además esencia de bergamota y el borato sódico, probablemente por errata, en cantidad de 20 gramos.

Respecto al borato sódico conviene recordar ciertos aspectos: Su fórmula es $B_4O_7 \cdot Na_2 \cdot 10 H_2O$ y su peso molecular 381, 434. Es soluble en 25 partes de agua fría y en 0,5 a ebullición. En solución acuosa se hidroliza, con liberación de ácido bórico, de acuerdo con la siguiente reacción:



Si se diluye mucho la solución, la hidrólisis puede ser completa y convertirse en una verdadera disolución de ácido bórico e hidróxido sódico.

Estas características químicas del borato aconsejan preparar unos blancos para comprobar la influencia de la hidrólisis del borato en el pH.

a) *Técnica D.*

Blanco 1: Se disuelven 10 gramos de borato sódico en el agua total representada por 32 g de la fórmula y 40 g de la técnica, es decir, en 72 g. El pH de la solución es 9,2-9,3.

Blanco 2: Suponiendo la hidrólisis total del borato en ácido bórico y sosa significaría la formación de 6,2 g del primero y 2,09 de la segunda por cada 10 g de borato. Aquellas cantidades son las que se disuelven en 72 g de agua desionizada. Su pH es de 10,3.

b) *Técnica F.*

Blanco 1: Se disuelven 10 gramos de borato sódico en el agua total utilizada en la técnica (300 g) mas la contenida en la fórmula (32 g), total 332 g. Su pH es de 9,15.

Blanco 2: Se supone, como en la técnica anterior, la hidrólisis total aquí más probable todavía por la extraordinaria dilución. Se disuelven, pues, 6,2 g de ácido bórico y 2,09 de sosa en 332 de agua. El pH resulta de 9,6.

3.7.3.2.—*Resultados obtenidos*

El pH del agua desionizada utilizada en todos los ensayos fue de 6,6.

El pH de la pomada se determina, como en el caso anterior, mediante las técnicas D y F, y también de manera idéntica se efectúan diez ensayos para cada una, se halla la media, la desviación individual respecto a la media y la desviación porcentual. Los correspondientes valores se exponen a continuación.

| Prueba núm. | Técnica D | | | Técnica F | | | |
|------------------|-----------|---------------|-------|------------------|---------------|-----------|--|
| | pH | Desviaciones | | pH | Desviaciones | | |
| | | $\bar{x} - x$ | % | | $\bar{x} - x$ | % | |
| 1 | 6,65 | — 0,80 | 10,70 | 9,10 | — 0,15 | 1,62 | |
| 2 | 7,50 | + 0,05 | 0,67 | 9,20 | — 0,05 | 0,54 | |
| 3 | 7,60 | + 0,15 | 2,01 | 9,35 | + 0,10 | 1,08 | |
| 4 | 8,10 | + 0,65 | 8,72 | 9,20 | — 0,05 | 0,54 | |
| 5 | 7,50 | + 0,05 | 0,67 | 9,25 | 0 | 0 | |
| 6 | 7,55 | + 0,10 | 1,33 | 9,40 | + 0,15 | 1,62 | |
| 7 | 7,45 | — 0 | 0 | 9,20 | — 0,05 | 0,54 | |
| 8 | 7,45 | — 0 | 0 | 9,30 | + 0,05 | 0,54 | |
| 9 | 7,60 | + 0,15 | 2,01 | 9,35 | + 0,10 | 1,58 | |
| 10 | 7,30 | — 0,15 | 2,01 | 9,40 | + 0,15 | 1,62 | |
| S = 74,70 | | s = 0,356 | | S = 92,75 | | s = 0,104 | |
| $\bar{x} = 7,45$ | | s% = 4,7 | | $\bar{x} = 9,25$ | | s% = 1,1 | |

3.7.3.3.—*Comentarios*

No es fácil el comentario de los resultados obtenidos en estas experiencias. Hay que señalar que la dispersión de valores es muy normal, de manera especial con la técnica F, en que la mayor desviación es del 1,62 por ciento, no tanto en la técnica D, en que dos valores se desvían el 10,73 y el 8,72 por ciento de la media, aunque de los ocho restantes ninguno supera el 2,01 por ciento. Los errores medios de la media son sólo del 1,1 por ciento en la técnica F y del 4,7 por ciento en la técnica D.

El valor medio obtenido con la técnica F es de 9,25, prácticamente idéntico a los blancos preparados con borato sódico, pero en cambio el obtenido con la técnica D es sólo de 7,45, casi dos unidades de pH más bajo. Pudiera explicarse este valor más bajo por una parcial neutralización de la alcalinidad por la acidez del excipiente (ácidos libres del aceite y, aunque menos, de la lanolina), neutralización que también ocurriría en la técnica F, pero que se compensaría con una mayor hidrólisis al aumentar la cantidad de agua.

3.7.4.—*Pomada alcalina adicionada de un ácido*

3.7.4.1.—*Justificación de la fórmula empleada*

La fórmula de pomada alcalina ensayada en el apartado anterior (3.7.3.) se ha modificado reemplazando el agua desionizada (32 g en la fórmula centesimal) por solución 0,1 M de ácido cítrico con objeto de estudiar la influencia neutralizante del mencionado ácido en el pH final de la fórmula determinado por las dos técnicas D y F.

También en este caso se han preparado las pruebas en blanco como a continuación se indica.

a) *Técnica D.*

Blanco 1: Se disuelven 10 gramos de borato sódico en una mezcla formada por 40 g de agua y 32 g de solución 0,1 M de ácido cítrico. El pH de la mezcla resulta ser de 8,40.

Blanco 2: Idéntico al anterior, pero después de preparado se somete a las condiciones de calentamiento al baño maría, enfriamiento en frigorífico y restablecimiento de la temperatura ambiente. El pH determinado finalmente es de 8,55.

b) *Técnica F.*

Blanco 1: Se disuelven los 10 gramos de borato sódico en la mezcla de 300 ml de agua desionizada y 32 de solución 0,1 M de ácido cítrico. El pH de la mezcla es de 8,85.

Blanco 2: La misma solución del blanco 1, sometida después de preparada a las condiciones de la técnica F (calentar al baño maría y enfriar a temperatura ambiente). El pH resultante es de 9,0.

3.7.4.2.—*Resultados obtenidos*

El pH del agua desionizada que se utiliza en estas experiencias es de 5,8.

Para la determinación del pH de la pomada se utilizan las técnicas D y F, se hacen diez pruebas en cada caso, se halla la medida y las desviaciones y todo ello da lugar a los resultados que se exponen a continuación:

| Prueba núm. | Técnica D | | | Técnica F | | |
|----------------|------------------|---------------|------|------------------|---------------|------|
| | pH | Desviaciones | | pH | Desviaciones | |
| | | $\bar{x} - x$ | % | | $\bar{x} - x$ | % |
| 1 | 6,70 | — 0,17 | 2,46 | 8,85 | — 0,10 | 1,11 |
| 2 | 7,05 | + 0,18 | 2,61 | 8,95 | 0 | 0 |
| 3 | 6,65 | — 0,22 | 3,20 | 8,70 | — 0,25 | 2,79 |
| 4 | 6,90 | + 0,03 | 0,43 | 9,05 | + 0,10 | 1,11 |
| 5 | 6,90 | + 0,03 | 0,43 | 9,00 | + 0,05 | 0,56 |
| 6 | 6,75 | — 0,12 | 1,74 | 9,10 | + 0,15 | 1,67 |
| 7 | 6,70 | — 0,17 | 2,46 | 8,80 | — 0,15 | 1,67 |
| 8 | 7,10 | + 0,23 | 3,33 | 8,95 | 0 | 0 |
| 9 | 7,05 | + 0,78 | 2,61 | 8,95 | 0 | 0 |
| 10 | 6,90 | + 0,03 | 0,43 | 9,00 | + 0,05 | 0,56 |
| | $S = 68,70$ | $s = 0,163$ | | $S = 89,35$ | $s = 0,121$ | |
| | $\bar{x} = 6,87$ | $s\% = 2,3$ | | $\bar{x} = 8,95$ | $s\% = 1,3$ | |

3.7.4.3.—Comentarios

Lógicamente la presencia del ácido cítrico hace disminuir el pH de los blancos, más pronunciadamente en los correspondientes a la prueba D que pasan de 9,2-9,3 a 8,40 en el primero y de 10,3 a 8,55 en el segundo. Menos acusado es el descenso en los blancos correspondientes a la técnica F que pasan de 9,15 a 8,85 en el primero y de 9,6 a 9,0 en el segundo.

Algo similar ocurre en los valores medios de pH determinados por ambas técnicas. En la D desciende de 7,45 a 6,87, mientras que en la F desciende de 9,25 a 8,95.

En todos los casos la presencia del ácido cítrico se hace notar más intensamente cuando se aplica la técnica D que cuando es la F la utilizada, probablemente por la menor dilución que significa la primera.

Todas las desviaciones de estos últimos ensayos son muy aceptables ya que alcanzan como máximo el 3,33 por ciento en la técnica D y el 2,79 por ciento en la F. Igual puede decirse del error medio de la media que alcanza el 2,3 por ciento en la técnica D y sólo el 1,3 por ciento en la F.

* * *

La única consecuencia general que puede sacarse de las experiencias efectuadas es que la dilución que entrañan la aplicación de las técnicas ensayadas tiene influencia clara en el valor de pH obtenido.

3.8.—ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA DILUCION EN EL pH

3.8.1.—*Introducción*

En las experiencias realizadas hasta aquí se ha observado que el pH obtenido mediante aplicación de las técnicas D y F está influenciado por la diferente dilución exigida por la metódica de la técnica. El hecho es perfectamente lógico si se tiene en cuenta que la acidez viene dada por gramos de H^+ por litro. El aumento de volumen con la dilución hace que disminuya la concentración de H^+ .

Parece interesante el estudio de la relación existente entre pH y dilución utilizada, comparando los resultados obtenidos con las técnicas D y F.

Como la dilución usada en las dos técnicas es muy diferente (el 40 por ciento en la técnica D y el 300 por ciento en la técnica F) se ha procurado efectuar una dilución común para las dos técnicas con objeto de comprobar si el distinto pH obtenido obedece a la propia técnica o solamente es debido a la dilución.

Como excipiente se ha utilizado la misma fórmula de vaselina-lanolina en la proporción 80-20 y se han efectuado primero unos ensayos de orientación para hacer luego unas pruebas definitivas añadiendo al excipiente anterior una sustancia ácida y alcalina para mejor comparar los resultados.

Se han efectuado cinco pruebas para cada dilución y se ha obtenido el valor medio. Para juzgar del valor de cada prueba se ha hallado la desviación típica o error medio de la media en cada experiencia.

Con la desviación típica para cada experiencia se han determinado los límites o márgenes de confianza para el 95 por ciento de probabilidad ($\bar{x} \pm 2s$).

3.8.2.—*Ensayos de orientación*

3.8.2.1.—*Técnica y diluciones utilizadas*

Se han utilizado las técnicas D o de fusión y F o de Fiedler.

Para la primera, técnica D, se ha ensayado la dilución propia de la técnica, 40 por ciento, y otras cuatro, dos por encima y dos por debajo de la propia. En total, pues, las diluciones utilizadas han sido: 100 por ciento, 60 por ciento, 40 por ciento, 20 por ciento y 10 por ciento. Las proporciones del 100 por ciento y 60 por ciento de agua no pueden incorporarse de manera estable al excipiente, por lo que, para efectuar el ensayo, se añade el agua correspondiente y se trabaja con ella lo más posible el excipiente.

Para la segunda técnica, técnica F, se ha hecho la dilución propia de la técnica al 300 por ciento, y otras dos inferiores, al 200 por ciento y 100 por ciento, respectivamente. Esta última coincide con la mayor dilución efectuada para la Técnica D.

3.8.2.2.—Resultados obtenidos

| Prueba núm. | Técnica D | | | | |
|----------------|-----------|-------|-------|-------|-------|
| | pH para | | | | |
| | 100 % | 60 % | 40 % | 20 % | 10 % |
| 1 | 6,80 | 7,20 | 7,00 | 6,70 | 6,80 |
| 2 | 6,40 | 6,80 | 6,70 | 6,60 | 5,80 |
| 3 | 6,85 | 6,80 | 7,80 | 6,95 | 6,90 |
| 4 | 6,40 | 6,60 | 7,10 | 6,80 | — |
| 5 | 6,50 | 6,40 | 6,80 | 6,60 | — |
| S | 32,95 | 33,80 | 35,40 | 33,65 | 19,50 |
| \bar{x} | 6,59 | 6,76 | 7,08 | 6,73 | 6,50 |
| s | 0,22 | 0,37 | 0,43 | 0,21 | 0,60 |
| $\bar{x} + 2s$ | 7,03 | 7,30 | 7,94 | 7,15 | 7,70 |
| $\bar{x} - 2s$ | 6,15 | 5,82 | 6,22 | 6,31 | 5,30 |

| Prueba núm. | Técnica F | | |
|----------------|-----------|-------|-------|
| | pH para | | |
| | 300 % | 200 % | 100 % |
| 1 | 7,00 | 7,30 | 7,40 |
| 2 | 8,15 | 7,55 | 7,30 |
| 3 | 7,10 | 7,10 | 7,20 |
| 4 | 7,40 | 7,30 | 7,20 |
| 5 | 7,30 | 7,30 | 7,00 |
| S | 36,95 | 36,55 | 36,10 |
| \bar{x} | 7,39 | 7,31 | 7,22 |
| s | 0,45 | 0,15 | 0,14 |
| $\bar{x} + 2s$ | 8,89 | 7,61 | 7,50 |
| $\bar{x} - 2s$ | 6,49 | 7,01 | 6,94 |

Cuadro comparativo entre ambas técnicas

| Dilución | 300% | 200% | 100% | 60% | 40 % | 20 % | 10 % |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Fiedler (F) | 7,39 | 7,31 | 7,22 | — | — | — | — |
| Fusión (D) | — | — | 6,59 | 6,56 | 7,08 | 6,73 | 6,50 |

3.8.2.3.—Comentarios

La variación del pH con la dilución es prácticamente inexistente ya que las diferencias encontradas más bien deben atribuirse a la técnica. Tal vez pueda explicarse por haber efectuado los ensayos con excipientes grasos, poco reactivo, por habersele añadido agua desionizada de po-

der amortiguador muy pequeño y, en fin, por haber operado con valores muy próximos al punto neutro. Lo que sí se comprueba es que los valores obtenidos con la técnica D, de fusión son siempre inferiores a los obtenidos con la de Fiedler, incluso a igualdad de dilución empleada.

3.8.3.—*Ensayos definitivos*

3.8.3.1.—*Técnica y diluciones utilizadas*

Para el desarrollo de los ensayos definitivos se han efectuado algunos cambios, tanto en lo que respecta al excipiente como en lo que se refiere a las diluciones utilizadas.

Por lo que respecta al excipiente se le ha adicionado en un caso una sustancia ácida y en otro una sustancia alcalina; el objeto de tales adiciones era la mejor observación de la influencia de la dilución. En un tercer caso se ha neutralizado la sustancia ácida con otra de reacción alcalina.

También se han modificado las diluciones con objeto de hacer más comparables los valores experimentales obtenidos con ambas técnicas. Se han utilizado, para cada una de las técnicas, tres diluciones, dos de ellas, las extremas, han sido las utilizadas en cada una de las técnicas originales (40 por ciento de agua de la técnica D y 300 por ciento de la técnica F), y la tercera intermedia entre ambas (100 por ciento).

Con ello se ha pretendido determinar si el pH obtenido en cada caso dependía de la dilución, o sólo, del modo de operar.

a) *Excipiente adicionado de sustancia ácida.*

| | |
|---------------------------|------|
| Vaselina | 80 g |
| Lanolina | 15 g |
| Acido cítrico polvo... .. | 5 g |

Se ha elaborado por incorporación directa del ácido cítrico en mortero mecánico a la mezcla de vaselina-lanolina previamente fundidas.

Las diluciones utilizadas han sido las del 40 por ciento, 100 por ciento y 300 por ciento y, en cada caso, se han efectuado cinco pruebas para con ellas hallar el valor medio.

Con objeto de asegurar todas las posibles causas de error se han preparado sendos blancos disolviendo 5 gramos de ácido cítrico en 40, 100 y 300 mililitros respectivamente. Se ha determinado el pH de tales blancos que se incluye junto a los valores experimentales obtenidos con las muestras problema.

b) *Excipiente adicionado de sustancia alcalina.*

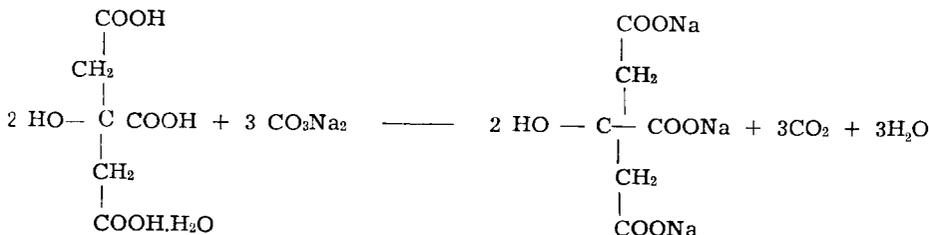
| | |
|------------------------------|------|
| Vaselina... .. | 80 g |
| Lanolina | 15 g |
| Citrato sódico, polvo | 5 g |

Se ha elaborado por incorporación del citrato sódico en mortero mecánico a la mezcla vaselina-lanolina previamente fundidas.

Las diluciones utilizadas han sido las mismas del caso anterior e igual la técnica de preparación de los blancos.

c) *Excipiente ácido adicionado de álcali en cantidad suficiente para neutralizarlo.*

El ácido cítrico puede neutralizarse, con CO_3Na_2 formándose citrato sódico neutro según la reacción:



De acuerdo con la reacción 420 g de ácido cítrico se neutralizan con 318 g de carbonato sódico anhidro.

Disponíamos de 540 g de pomada ácida que contenía 5 por ciento de ácido cítrico es decir, 27 gramos para los que, de acuerdo con la reacción anterior, se necesitaban 20,44 g de CO_3Na_2 para su neutralización.

Los 20,44 g de CO_3Na_2 se le incorporan a la pomada, en frío, en el mortero mecánico. Es lógico pensar que la neutralización en frío no debe de haber sido completa, pero este inconveniente se subsana gracias al calor aplicado al determinar el pH en ambas técnicas.

Las diluciones utilizadas han sido las mismas de los dos casos anteriores. Para las pruebas en blanco se han disuelto el ácido cítrico y carbonato que contienen 100 gramos de pomada en la cantidad de agua que lleva cada dilución, se ha calentado en baño maría y se ha dejado enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

3.8.3.2.—Resultados obtenidos

a) *Excipiente adicionado de sustancia ácida.*

| Técnica D: | Prueba N.º | pH para | | |
|------------|------------|---------|-------|-------|
| | | 40 % | 100 % | 300 % |
| | Blanco | 1,70 | 2,05 | 2,20 |
| | 1 | 1,8 | 1,9 | 2,1 |
| | 2 | 1,6 | 1,8 | 2,2 |
| | 3 | 1,8 | 1,9 | 2,1 |
| | 4 | 1,5 | 1,8 | 2,1 |
| | 5 | 1,65 | 1,85 | 2,1 |
| | \bar{x} | 1,67 | 1,85 | 2,12 |

| Técnica F: Prueba N.º | pH para | | |
|-----------------------|---------|-------|-------|
| | 40 % | 100 % | 300 % |
| Blanco | 1,70 | 2,05 | 2,20 |
| 1 | 1,65 | 1,85 | 2,15 |
| 2 | 1,70 | 1,90 | 2,10 |
| 3 | 1,70 | 1,90 | 2,10 |
| 4 | 1,65 | 1,90 | 2,10 |
| 5 | 1,70 | 1,90 | 2,15 |
| \bar{x} | 1,68 | 1,89 | 2,12 |

Cuadro comparativo entre ambas técnicas.

| Técnica | Dilución | | |
|-------------|----------|-------|-------|
| | 40 % | 100 % | 300 % |
| Fusión (D) | 1,67 | 1,85 | 2,12 |
| Fiedler (F) | 1,68 | 1,89 | 2,12 |

b) *Excipiente adicionado de sustancia alcalina*

| Técnica D: Prueba N.º | pH para | | |
|-----------------------|---------|-------|-------|
| | 40 % | 100 % | 300 % |
| Blanco | 7,8 | 7,95 | 8,10 |
| 1 | 8,2 | 7,8 | 8,4 |
| 2 | 8,0 | 8,4 | 8,3 |
| 3 | 7,9 | 8,05 | 8,35 |
| 4 | 8,2 | 7,70 | 8,35 |
| 5 | 7,9 | 7,70 | 8,50 |
| \bar{x} | 8,04 | 8,25 | 8,36 |

| Técnica F: Prueba N.º | pH para | | |
|-----------------------|---------|-------|-------|
| | 40 % | 100 % | 300 % |
| Blanco | 7,8 | 7,95 | 8,10 |
| 1 | 8,10 | 8,00 | 8,4 |
| 2 | 8,00 | 8,35 | 8,4 |
| 3 | 7,90 | 8,25 | 8,6 |
| 4 | 8,10 | 8,30 | 8,45 |
| 5 | 8,05 | 8,10 | 8,30 |
| \bar{x} | 8,03 | 8,20 | 8,43 |

Cuadro comparativo entre ambas técnicas

| Técnica | Dilución | | |
|-------------|----------|-------|-------|
| | 40 % | 100 % | 300 % |
| Fusión (D) | 8,04 | 8,25 | 8,43 |
| Fiedler (F) | 8,02 | 8,20 | 8,36 |

c) *Excipiente ácido adicionado de álcali en cantidad suficiente para neutralizarlo.*

| Técnica D: Prueba N.º | pH para | | |
|-----------------------|---------|-------|-------|
| | 40 % | 100 % | 300 % |
| Blanco | 5,95 | 5,70 | 6,00 |
| 1 | 5,65 | 5,8 | 6,05 |
| 2 | 5,60 | 5,6 | 5,70 |
| 3 | 5,90 | 5,7 | 6,00 |
| 4 | 5,75 | 5,7 | 5,95 |
| 5 | 5,65 | 5,5 | 5,85 |
| \bar{x} | 5,71 | 5,66 | 5,91 |

| Técnica F: Prueba N.º | pH para | | |
|-----------------------|---------|-------|-------|
| | 40 % | 100 % | 300 % |
| Blanco | 9,95 | 5,70 | 6,00 |
| 1 | 5,55 | 5,3 | 5,8 |
| 2 | 5,60 | 6,05 | 6,2 |
| 3 | 4,85 | 5,85 | 5,9 |
| 4 | 5,30 | 5,05 | 6,0 |
| 5 | 5,35 | 5,55 | 5,9 |
| \bar{x} | 5,33 | 5,56 | 5,96 |

Cuadro comparativo entre ambas técnicas.

| Técnica | Dilución | | |
|-------------|----------|-------|-------|
| | 40 % | 100 % | 300 % |
| Fusión (D) | 5,71 | 5,66 | 5,91 |
| Fiedler (F) | 5,33 | 5,66 | 5,96 |

3.8.3.3.—*Comentarios.*

Los valores obtenidos en la determinación del pH del excipiente adicionado de sustancia ácida son, en todos los casos, tanto si se aplica la técnica de fusión como la de Fiedler y cualquiera que sea la dilución, ligeramente inferiores aunque próximos a los blancos respectivos. Es decir, la influencia del excipiente sobre la acidez es prácticamente nula, debiéndose todo su valor de pH a la sustancia ácida incorporada. Los valores experimentales obtenidos por ambas técnicas para las muestras objeto de ensayo son prácticamente idénticas, no así los alcanzados con las diferentes diluciones que aumentan con la dilución, es decir, disminuye la acidez, lo que no deja de ser lógico por el aumento de la dilución.

En la determinación del pH del excipiente adicionado de sustancia alcalina se obtienen valores siempre superiores, aunque próximos, a los blancos respectivos, tanto si se aplica la técnica de fusión como la de Fiedler y cualquiera que sea la dilución empleada. Es decir, la influencia del excipiente sobre la alcalinidad es muy pequeña, debiéndose atribuir todo el valor de pH a la sustancia alcalina incorporada. Los valores experimentales obtenidos por ambas técnicas son prácticamente idénticos, pero también en este caso varían con la dilución, aumentando la alcalinidad con ella. El hecho no es lógico pero puesto que con los blancos ocurre lo mismo podríamos explicarlo por la leve hidrólisis que sufren las sustancias débilmente alcalinas al estar muy diluidas.

En el estudio del excipiente neutralizado se obtienen valores prácticamente idénticos a los blancos correspondientes en ambas técnicas, tan sólo algo inferiores a ellos en las pruebas con el 40 por ciento de agua. Por lo que respecta a la dilución tiene ligera influencia en el sentido de aumentar ligeramente el pH, disminución de acidez, lo que puede considerarse normal de acuerdo con lo expuesto en el párrafo primero.

CONCLUSIONES

1.—Se confirma la inseguridad en la apreciación del pH por la colocación obtenida al aplicar la técnica de agitación que se manifiesta por la mayor dispersión de los valores experimentales. Se confirma, asimismo, la inaplicabilidad de la técnica potenciométrica directa en muchos casos así como de la inseguridad de resultados en otros. Se confirma la bondad de las técnicas de fusión y de Fiedler, si bien las diferencias existentes en los resultados hacen pensar en la posible influencia de la diferente dilución, propia de cada técnica.

2.—El estudio experimental comparado de las técnicas de fusión y de Fiedler frente a diferentes excipientes incorporados de soluciones

a diferentes pH (ácidos, neutro y alcalinos) demuestra la idoneidad de ambas técnicas con resultados siempre relativamente concordantes y dispersión de valores muy aceptable por lo que no puede establecerse la superioridad de una sobre la otra. Las leves diferencias existentes entre los valores resultantes pueden explicarse por la diferente dilución exigida por cada técnica.

3.—El estudio experimental de ambas técnicas modificadas para utilizar diluciones comunes, idénticas o diferentes de las originales, permite afirmar que las dos técnicas conducen a iguales resultados cuando las diluciones utilizadas son las mismas y a resultados algo diferentes cuando las diluciones que se utilizan son las propias de cada técnica y distintas entre sí. Es decir, se demuestra la influencia de la dilución utilizada en el valor de pH obtenido, sin que sea, sin embargo, demasiado pronunciada.

4.—En las determinaciones de pH por ambas técnicas es fundamental tener en cuenta la posible existencia de fenómenos colaterales que influyen en el valor obtenido, tales como el aumento de solubilidad o de hidrólisis al hacerlo la dilución. En tales casos es aconsejable utilizar ambos métodos y estudiar los resultados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—"Farmacopea Oficial Española IX", Madrid 1954, pág. 851.
- 2.—"The Pharmacopoeia of de United States of America XV" (USP XV), Easton 1955, pág. 422.
- 3.—"Pharmacopée Francaise VIII", París 1965, pág. 335.
- 4.—"Formulario Español de Farmacia Militar", 7.^a edic. (F.E.F.M. VII), Ministerio del Ejército, Madrid 1948, pág. 79.
- 5.—"Bristish Pharmacopoeia" (Br. Ph.), London 1968, pág. 373.
- 6.—F.E.F.M. VII, cit. en (4). pág. 1,144.