

Viscosidad cinemática de mezclas ternarias formadas por agua, alcohol, propilenoglicol y glicerín formal a 25.0 °C

Lina J. Arias, Andrea J. Díaz y Fleming Martínez*

Resumen

Como una contribución a la generación, organización y sistematización de datos relacionados con las características de mezclas líquidas ternarias de uso farmacéutico, que sirvan de soporte básico en la formulación de formas farmacéuticas líquidas y que sean útiles para la elección cada vez más racional de sistemas solventes, en este trabajo se presenta la viscosidad cinemática de los sistemas agua-alcohol-propilenoglicol, agua-alcohol-glicerín formal, agua-propilenoglicol-glicerín formal y alcohol-propilenoglicol-glicerín formal estudiada a 25.0 °C. Los resultados obtenidos se presentan de forma de tablas y de coordenadas cartesianas y triangulares, encontrando grandes desviaciones al comportamiento aditivo-logarítmico en casi todos los casos estudiados.

Palabras clave: Viscosidad cinemática - Sistemas ternarios - Cosolventencia

Summary

Kinematic viscosity of ternary mixtures composed by water, alcohol, propylene glycol and glycerin formal at 25.0 °C

As a contribution in generate and compiling information about the physical behavior of several ternary liquid mixtures used as vehicles in the design of liquid pharmaceutical dosage forms, the kinematic viscosity was determined at 25.0 °C for cosolvent mixtures obtained by mixing purified water, alcohol, propylene glycol, and glycerin formal, that is, solvents commonly used in parenteral medications. The results are presented as tables and Cartesian and triangular graphics. High deviations respect to logarithmic-additive behavior were found in almost the totality of cases studied.

Key words: Kinematic viscosity - Ternary mixtures - Cosolvency

Introducción

Cuando se habla de cosolventencia se hace referencia a la mezcla de solventes de diferentes características fisicoquímicas, por lo cual, cuando se preparan mezclas de solventes las propiedades de dichas mezclas cambian con respecto al comportamiento exhibido por los componentes puros,

de ahí que en la mayoría de los casos las mediciones experimentales de las propiedades de las mezclas no se relacionan linealmente con la composición de las mismas, por lo que se hace necesaria la disponibilidad de información exhaustiva sobre las propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas de las diversas composiciones

Recibido para evaluación: 17 de agosto de 2003
Aceptado para publicación: 20 de mayo de 2004

* Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá, D.C., Colombia.
E-mail: fmartinezr@unal.edu.co

obtenibles a partir de la mezcla de dos o más co-solventes (1, 2).

Para disminuir la recurrencia a las pruebas de ensayo y error o a la extrapolación de los datos disponibles para sistemas más simples, procedimientos que podrían llevar a desviaciones significativas de la propiedad en estudio, se considera importante por lo tanto, estudiar la desviación respecto al comportamiento ideal de algunas propiedades termofísicas, presentada por los sistemas ternarios compuestos por agua (W), alcohol (A), propilenglicol (PG) y glicerín formal (GF), propiedades fisicoquímicas que adquieren una importancia singular en el diseño de formas farmacéuticas líquidas, y que son comunes a todos los líquidos, como son la densidad, la viscosidad y el índice de refracción, entre otras, que además de ser usadas como criterio de calidad o pureza y que pueden ser determinantes en la elección de la vía de administración de un medicamento, presentan también, implicaciones directas o indirectas en factores como solubilidad, estabilidad, fluidez, etc. (3).

Como complemento a lo reportado en un trabajo anterior (4), en este trabajo se presenta el comportamiento de la viscosidad cinemática en los sistemas ternarios W-A-PG, W-A-GF, W-GF-PG y A-GF-PG a 25.0 °C, la cual se calcula mediante la expresión:

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (\text{Ec. 1})$$

en la cual, ν es la viscosidad cinemática en centistokes (cS), η es la viscosidad dinámica en centipoises (cps) y ρ es la densidad en g-cm³ (5). La generación y sistematización de valores de esta propiedad fisicoquímica resulta importante en el caso de fluidos newtonianos debido a su gran influencia en otros procesos farmacéuticos de transporte, tales como la disolución y difusión de fármacos y de otros solutos; de otra parte, mediante la viscosidad cinemática se puede relacionar directamente la resistencia al flujo presentada por soluciones de diferentes composiciones, que se determina por los clásicos métodos de pipeta, ya que al incluirse la densidad se está considerando el efecto de la columna hidrostática del fluido (ρgh).

Parte experimental

Materiales

Los materiales utilizados en este trabajo fueron de la calidad disponible comercialmente para la elaboración de medicamentos: agua purificada (conductividad $\leq 2 \mu\text{S}$) (W): Laboratorio de Farmacia Industrial –Universidad Nacional de Colombia; alcohol USP (A) (etanol 93.5% p/p):

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas de los solventes utilizados a 25.00 \pm 0.05 °C.

Solvente	Densidad/ g/cm ³	Viscosidad dinámica/cps	Viscosidad cinemática/cS	Humedad/ % p/p (a)
Agua	0.9970	0.7	0.7	-----
Alcohol	0.8083	1.3	1.6	6.52
Propilenglicol	1.0328	41.0	39.7	0.56
Glicerín formal	1.2188	16.0	13.1	0.31

(a) Determinado por el método de Karl Fischer.

Empresa Licorera de Cundinamarca (6); propilenglicol USP (PG): Dow Chemical & Co; y glicerol formal (GF) (metilidiloglicol o glicerol formal: mezcla isomérica de las formas α, α' - y α, β -, 1,3-dioxan-5-ol y 1,3-dioxolan-4-metanol, respectivamente (7)): Lambiotte & Cie S.A. (8).

Equipos

Balanza digital Sartorius BP 2100 S, sensibilidad 0.01 g; Baño de agua con control de temperatura Magni Whirl Blue M Electric Company Burrel, Model 75; Densímetro digital Anton Paar DMA 45; Viscosímetro rotacional Rheotest II.

Metodología

Preparación de las mezclas

Las muestras estudiadas fueron preparadas variando la proporción de un componente X entre 0 y 100 % a intervalos de 12.5 % en peso. El porcentaje másico restante fue cubierto por los otros dos componentes en forma de relaciones Y-Z entre 0 y 100 % con incrementos de 12.5 % en peso. La cantidad requerida de cada cosolvente para obtener 40.00 g de muestra para el sistema en estudio, fue pesada (± 0.01 g) en frascos de vidrio NP, posteriormente cerrados con tapas plásticas de polipropileno. Los frascos luego de ser agitados manualmente fueron colocados en un baño de agua a temperatura constante de 25.00 ± 0.05 °C por 2 horas, al cabo de las cuales se tomaron las alícuotas necesarias para la determinación de las propiedades en estudio. Las muestras fueron elaboradas por triplicado.

Determinación de la densidad

La densidad se determinó mediante el empleo de un densímetro digital. El equipo fue calibrado de acuerdo a las instrucciones del catálogo del equipo (9). Las muestras fueron introducidas en el densímetro utilizando una jeringa plástica con aproximadamente 2 cm³ de solución en el tubo de vibración del equipo y se esperó hasta la estabilización de la lectura de densidad en (g/cm³), en la pantalla digital. El equipo permite visualizar en la pantalla el valor de la densidad con 4 cifras decimales (10). Las determinaciones se realizaron por triplicado y replicación.

Determinación de la viscosidad dinámica

Esta propiedad se determinó por el método rotacional en un equipo Rheotest II con circulación de agua a 25.00 ± 0.05 °C, utilizando el vástago S₁, el cilindro de referencia S, en la Posición I de alcance tangencial y empleando 25 cm³ de muestra. Los resultados se obtienen en centipoises (cps). Las determinaciones se realizaron por triplicado, obteniendo coeficientes de variación menores del 3% en la mayoría de casos estudiados.

Cálculo de la viscosidad cinemática

Esta propiedad se calculó como el cociente entre los valores de viscosidad dinámica y densidad determinados experimentalmente, utilizando la ecuación 1. Los resultados correspondientes se expresan en centistokes (cS).

Resultados y discusión

Las propiedades fisicoquímicas densidad y viscosidad, determinadas a 25.0 °C, junto a las viscosidades cinemáticas calculadas y los contenidos de

Tabla 2. Sistema W-A-PG: Viscosidad dinámica, densidad y comparación de la viscosidad cinemática experimental con la calculada mediante aligación logarítmica (25.00 ± 0.05 °C).

Relación (A-PG)	W/ % p/p	A/ % p/p	PG/ % p/p	η / cps	ρ / g/cm ³	ν / cS (a)	Ln ν	ν calc/ cS (b)	ν^E / cS (c)
8-0	0.00	100.00	0.00	1.3	0.8083	1.6	0.47	1.6	0.0
	12.50	87.50	0.00	1.5	0.8341	1.8	0.59	1.5	0.3
	25.00	75.00	0.00	1.8	0.8627	2.1	0.74	1.3	0.8
	37.50	62.50	0.00	2.0	0.8903	2.2	0.79	1.2	1.0
	50.00	50.00	0.00	2.2	0.9167	2.4	0.88	1.1	1.3
	62.50	37.50	0.00	2.1	0.9412	2.2	0.79	1.0	1.2
	75.00	25.00	0.00	1.7	0.9613	1.8	0.59	0.9	0.9
	87.50	12.50	0.00	1.2	0.9779	1.2	0.18	0.8	0.4
	100.00	0.00	0.00	0.7	0.9970	0.7	-0.36	0.7	0.0
7-1	0.00	87.50	12.50	1.7	0.8276	2.1	0.74	2.4	-0.3
	12.50	76.56	10.94	2.1	0.8552	2.5	0.92	2.1	0.4
	25.00	65.52	9.38	2.2	0.8827	2.5	0.92	1.8	0.7
	37.50	54.69	7.81	2.4	0.9078	2.6	0.96	1.5	1.1
	50.00	43.75	6.25	2.8	0.9313	3.0	1.10	1.3	1.7
	62.50	32.81	4.69	2.4	0.9518	2.5	0.92	1.1	1.4
	75.00	21.88	3.12	1.7	0.9682	1.8	0.59	1.0	0.8
	87.50	10.94	1.56	1.2	0.9815	1.2	0.18	0.8	0.4
6-2	0.00	75.00	25.00	2.2	0.8529	2.6	0.96	3.6	-1.0
	12.50	65.62	21.88	2.6	0.8788	3.0	1.10	2.9	0.0
	25.00	56.25	18.75	2.7	0.9026	3.0	1.10	2.4	0.6
	37.50	46.88	15.62	2.9	0.9249	3.1	1.13	1.9	1.2
	50.00	37.50	12.50	2.7	0.9452	2.9	1.06	1.6	1.3
	62.50	28.12	9.38	2.5	0.9621	2.6	0.96	1.3	1.3
	75.00	18.75	6.25	1.9	0.9749	1.9	0.64	1.1	0.8
	87.50	9.38	3.12	1.2	0.9849	1.2	0.18	0.9	0.3
5-3	0.00	62.50	37.50	3.1	0.8795	3.5	1.25	5.4	-1.9
	12.50	54.69	32.81	3.4	0.9026	3.8	1.34	4.2	-0.4
	25.00	46.88	28.12	3.3	0.9234	3.6	1.28	3.2	0.4
	37.50	39.06	23.44	3.2	0.9431	3.4	1.22	2.5	0.9
	50.00	31.25	18.75	2.9	0.9593	3.0	1.10	1.9	1.1
	62.50	23.44	14.06	2.5	0.9726	2.6	0.96	1.5	1.1
	75.00	15.62	9.38	1.9	0.9816	1.9	0.64	1.2	0.7
	87.50	7.81	4.69	1.2	0.9884	1.2	0.18	0.9	0.3
4-4	0.00	50.00	50.00	4.4	0.9075	4.8	1.57	8.0	-3.0
	12.50	43.75	43.75	4.2	0.9275	4.5	1.50	5.9	-1.4
	25.00	37.50	37.50	4.0	0.9453	4.2	1.44	4.4	-0.2
	37.50	31.25	31.25	3.5	0.9613	3.6	1.28	3.2	0.4
	50.00	25.00	25.00	3.2	0.9740	3.3	1.19	2.4	0.9
	62.50	18.75	18.75	2.6	0.9833	2.6	0.96	1.7	0.9
	75.00	12.50	12.50	1.9	0.9887	1.9	0.64	1.3	0.6
	87.50	6.25	6.25	1.2	0.9918	1.2	0.18	1.0	0.2

(a) Calculado mediante Ec. 1.

(b) Calculado mediante Ec. 2.

(c) Calculado mediante Ec. 3.

Tabla 2. Sistema W-A-PG (Continuación).

Relación (A-PG)	W/ % p/p	A/ % p/p	PG/ % p/p	η / cps	ρ / g/cm ³	ν / cS (a)	Ln ν	ν calc/ cS (b)	ν^E / cS (c)
3-5	0.00	37.50	62.50	6.6	0.9366	7.0	1.95	11.9	-4.9
	12.50	32.81	54.69	6.0	0.9534	6.3	1.84	8.4	-2.1
	25.00	28.12	46.88	5.1	0.9680	5.3	1.67	5.9	-0.6
	37.50	23.44	39.06	4.2	0.9800	4.3	1.46	4.1	0.2
	50.00	18.75	31.25	3.6	0.9888	3.6	1.28	2.9	0.7
	62.50	14.06	23.44	2.7	0.9939	2.7	0.99	2.0	0.7
	75.00	9.38	15.62	1.9	0.9955	1.9	0.64	1.4	0.5
	87.50	4.69	7.81	1.2	0.9954	1.2	0.18	1.0	0.2
2-6	0.00	25.00	75.00	11.2	0.9674	11.6	2.45	17.8	-6.2
	12.50	21.88	65.62	8.8	0.9806	9.0	2.20	11.9	-2.9
	25.00	18.75	56.25	6.9	0.9913	7.0	1.95	7.9	-0.9
	37.50	15.62	46.88	5.0	0.9993	5.0	1.61	5.3	-0.3
	50.00	12.50	37.50	4.0	1.0039	4.0	1.39	3.5	0.5
	62.50	9.38	28.12	2.9	1.0049	2.9	1.06	2.4	0.5
	75.00	6.25	18.75	1.9	1.0025	1.9	0.64	1.6	0.3
	87.50	3.12	9.38	1.2	0.9990	1.2	0.18	1.1	0.1
1-7	0.00	12.50	87.50	20.3	0.9997	20.3	3.01	26.6	-6.3
	12.50	10.94	76.56	13.2	1.0083	13.1	2.57	16.9	-3.8
	25.00	9.38	65.52	9.0	1.0151	8.9	2.19	10.7	-1.8
	37.50	7.81	54.69	6.2	1.0193	6.1	1.81	6.8	-0.7
	50.00	6.25	43.75	4.3	1.0194	4.2	1.44	4.3	-0.1
	62.50	4.69	32.81	3.0	1.0157	3.0	1.10	2.7	0.3
	75.00	3.12	21.88	1.9	1.0096	1.9	0.64	1.7	0.2
	87.50	1.56	10.94	1.2	1.0027	1.2	0.18	1.1	0.1
0-8	0.00	0.00	100.00	41.0	1.0328	39.7	3.68	39.7	0.0
	12.50	0.00	87.50	22.2	1.0383	21.4	3.06	24.0	-2.6
	25.00	0.00	75.00	12.6	1.0404	12.1	2.49	14.5	-2.4
	37.50	0.00	62.50	7.8	1.0394	7.5	2.01	8.7	-1.2
	50.00	0.00	50.00	4.9	1.0350	4.7	1.55	5.3	-0.6
	62.50	0.00	37.50	3.2	1.0270	3.1	1.13	3.2	-0.1
	75.00	0.00	25.00	2.1	1.0171	2.1	0.74	1.9	0.2
	87.50	0.00	12.50	1.4	1.0064	1.4	0.34	1.2	0.2

(a) Calculado mediante Ec. 1.

(b) Calculado mediante Ec. 2.

(c) Calculado mediante Ec. 3.

Tabla 3. Sistema W-A-GF: Viscosidad dinámica, densidad y comparación de la viscosidad cinemática experimental con la calculada mediante aligación logarítmica (25.00 ± 0.05 °C).

Relación (A-GF)	W / % p/p	A / % p/p	GF / % p/p	η / cps	ρ / g/cm ³	ν / cS (a)	Ln ν	ν calc/ cS (b)	ν^E / cS (c)
8-0	0.00	100.00	0.00	1.3	0.8083	1.6	0.48	1.6	0.0
	12.50	87.50	0.00	1.5	0.8341	1.8	0.59	1.5	0.3
	25.00	75.00	0.00	1.8	0.8627	2.1	0.74	1.3	0.8
	37.50	62.50	0.00	2.0	0.8903	2.2	0.81	1.2	1.0
	50.00	50.00	0.00	2.2	0.9167	2.4	0.88	1.1	1.3
	62.50	37.50	0.00	2.1	0.9412	2.2	0.81	1.0	1.2
	75.00	25.00	0.00	1.7	0.9613	1.8	0.59	0.9	0.9
	87.50	12.50	0.00	1.2	0.9779	1.2	0.20	0.8	0.4
	100.00	0.00	0.00	0.7	0.9770	0.7	-0.35	0.7	0.0
7-1	0.00	87.50	12.50	1.3	0.8397	1.5	0.40	2.1	-0.6
	12.50	76.56	10.94	1.8	0.8677	2.1	0.74	1.8	0.3
	25.00	65.52	9.38	2.0	0.8929	2.2	0.81	1.6	0.6
	37.50	54.69	7.81	2.2	0.9169	2.4	0.88	1.4	1.0
	50.00	43.75	6.25	2.4	0.9382	2.6	0.96	1.2	1.4
	62.50	32.81	4.69	2.2	0.9574	2.3	0.83	1.1	1.2
	75.00	21.88	3.12	1.8	0.9723	1.9	0.63	0.9	1.0
	87.50	10.94	1.56	1.2	0.9835	1.2	0.20	0.8	0.4
6-2	0.00	75.00	25.00	1.5	0.8800	1.7	0.53	2.7	-1.0
	12.50	65.62	21.88	1.9	0.9034	2.1	0.74	2.3	-0.2
	25.00	56.25	18.75	2.2	0.9242	2.4	0.88	1.9	0.5
	37.50	46.88	15.62	2.4	0.9432	2.5	0.92	1.6	0.9
	50.00	37.50	12.50	2.5	0.9603	2.6	0.96	1.4	1.2
	62.50	28.12	9.38	2.2	0.9736	2.3	0.82	1.2	1.1
	75.00	18.75	6.25	1.7	0.9826	1.7	0.53	1.0	0.7
	87.50	9.38	3.12	1.1	0.9891	1.1	0.10	0.8	0.3
5-3	0.00	62.50	37.50	1.9	0.9241	2.1	0.74	3.5	-1.4
	12.50	54.69	32.81	2.3	0.9422	2.4	0.88	2.9	-0.5
	25.00	46.88	28.12	2.5	0.9580	2.6	0.96	2.4	0.2
	37.50	39.06	23.44	2.6	0.9716	2.7	0.98	1.9	0.8
	50.00	31.25	18.75	2.5	0.9829	2.5	0.92	1.6	0.9
	62.50	23.44	14.06	2.1	0.9901	2.1	0.74	1.3	0.8
	75.00	15.62	9.38	1.6	0.9935	1.6	0.48	1.1	0.5
	87.50	7.81	4.69	1.1	0.9948	1.1	0.10	0.9	0.2
4-4	0.00	50.00	50.00	2.3	0.9722	2.4	0.88	4.6	-2.2
	12.50	43.75	43.75	2.6	0.9846	2.6	0.96	3.6	-1.0
	25.00	37.50	37.50	2.8	0.9947	2.8	1.03	2.9	-0.1
	37.50	31.25	31.25	2.6	1.0021	2.6	0.96	2.3	0.3
	50.00	25.00	25.00	2.5	1.0068	2.5	0.92	1.8	0.7
	62.50	18.75	18.75	1.9	1.0075	1.9	0.63	1.4	0.5
	75.00	12.50	12.50	1.5	1.0051	1.5	0.40	1.1	0.4
	87.50	6.25	6.25	1.1	1.0005	1.1	0.10	0.9	0.2

(a) Calculado mediante Ec. 1.

(b) Calculado mediante Ec. 2.

(c) Calculado mediante Ec. 3.

Tabla 3. Sistema W-A-GF. (Continuación)

Relación (A-GF)	W/ % p/p	A/ % p/p	GF/ % p/p	η / cps	ρ / g/cm ³	ν / cS (a)	Ln ν	ν calc/ cS (b)	ν^E / cS (c)
3-5	0.00	37.50	62.50	3.1	1.0252	3.0	1.10	6.0	-3.0
	12.50	32.81	54.69	3.3	1.0302	3.2	1.16	4.6	-1.4
	25.00	28.12	46.88	3.2	1.0334	3.1	1.13	3.5	-0.4
	37.50	23.44	39.06	2.9	1.0339	2.8	1.03	2.7	0.1
	50.00	18.75	31.25	2.5	1.0312	2.4	0.88	2.0	0.4
	62.50	14.06	23.44	1.8	1.0256	1.8	0.59	1.6	0.2
	75.00	9.38	15.62	1.4	1.0165	1.4	0.34	1.2	0.2
	87.50	4.69	7.81	1.0	1.0066	1.0	0.00	0.9	0.1
2-6	0.00	25.00	75.00	4.2	1.0832	3.9	1.36	7.7	-3.8
	12.50	21.88	65.62	4.1	1.0802	3.8	1.33	5.7	-1.9
	25.00	18.75	56.25	3.6	1.0752	3.3	1.21	4.2	-0.9
	37.50	15.62	46.88	3.1	1.0673	2.9	1.07	3.1	-0.2
	50.00	12.50	37.50	2.5	1.0570	2.4	0.88	2.3	0.1
	62.50	9.38	28.12	1.8	1.0439	1.7	0.53	1.7	0.0
	75.00	6.25	18.75	1.4	1.0287	1.4	0.34	1.3	0.1
	87.50	3.12	9.38	1.0	1.0124	1.0	0.00	0.9	0.1
1-7	0.00	12.50	87.50	7.3	1.1479	6.4	1.85	10.0	-3.6
	12.50	10.94	76.56	5.7	1.1341	5.0	1.61	7.2	-2.2
	25.00	9.38	65.52	4.2	1.1192	3.8	1.33	5.2	-1.4
	37.50	7.81	54.69	3.3	1.1028	3.0	1.10	3.7	-0.7
	50.00	6.25	43.75	2.5	1.0839	2.3	0.84	2.7	-0.4
	62.50	4.69	32.81	1.8	1.0630	1.7	0.53	1.9	-0.2
	75.00	3.12	21.88	1.4	1.0410	1.3	0.30	1.4	0.1
	87.50	1.56	10.94	1.0	1.0185	1.0	0.00	1.0	0.0
0-8	0.00	0.00	100.00	15.9	1.2188	13.0	2.57	13.0	0.0
	12.50	0.00	87.50	8.5	1.1935	7.1	1.96	9.1	-2.0
	25.00	0.00	75.00	5.2	1.1675	4.5	1.49	6.3	-1.8
	37.50	0.00	62.50	3.5	1.1405	3.1	1.13	4.4	-1.3
	50.00	0.00	50.00	2.5	1.1123	2.2	0.81	3.0	-0.8
	62.50	0.00	37.50	1.8	1.0829	1.7	0.53	2.1	-0.4
	75.00	0.00	25.00	1.5	1.0537	1.4	0.34	1.5	0.1
	87.50	0.00	12.50	1.1	1.0248	1.1	0.10	1.0	0.1

(a) Calculado mediante Ec. 1.

(b) Calculado mediante Ec. 2.

(c) Calculado mediante Ec. 3.

Tabla 4. Sistema W-GF-PG: Viscosidad dinámica, densidad y comparación de la viscosidad cinemática experimental con la calculada mediante aligación logarítmica (25.00 ± 0.05 °C).

Relación (GF-PG)	W / % p/p	GF / % p/p	PG / % p/p	η / cps	ρ / g/cm ³	v / cS (a)	Ln v	v calc/ cS (b)	v^E / cS (c)
8-0	0.00	100.00	0.00	15.9	1.2188	13.0	2.56	13.0	0.0
	12.50	87.50	0.00	8.5	1.1935	7.1	1.96	9.0	-1.9
	25.00	75.00	0.00	5.2	1.1675	4.5	1.50	6.3	-1.8
	37.50	62.50	0.00	3.5	1.1405	3.1	1.13	4.3	-1.2
	50.00	50.00	0.00	2.5	1.1123	2.2	0.79	3.0	-0.8
	62.50	37.50	0.00	1.8	1.0829	1.7	0.53	2.1	-0.4
	75.00	25.00	0.00	1.5	1.0537	1.4	0.34	1.5	-0.1
	87.50	12.50	0.00	1.1	1.0248	1.1	0.10	1.0	0.1
100.00	0.00	0.00	0.7	0.9970	0.7	-0.36	0.7	0.0	
7-1	0.00	87.50	12.50	16.5	1.1911	13.9	2.63	14.9	-1.0
	12.50	76.56	10.94	9.1	1.1714	7.8	2.05	10.2	-2.4
	25.00	65.52	9.38	5.8	1.1493	5.0	1.61	7.0	-2.0
	37.50	54.69	7.81	3.9	1.1267	3.5	1.25	4.7	-1.2
	50.00	43.75	6.25	2.6	1.1016	2.4	0.88	3.2	-0.8
	62.50	32.81	4.69	2.0	1.0754	1.9	0.64	2.2	-0.3
	75.00	21.88	3.12	1.4	1.0488	1.3	0.26	1.5	-0.2
	87.50	10.94	1.56	1.1	1.0224	1.1	0.10	1.0	0.1
6-2	0.00	75.00	25.00	17.7	1.1655	15.2	2.72	17.2	-2.0
	12.50	65.62	21.88	10.4	1.1502	9.0	2.20	11.5	-2.5
	25.00	56.25	18.75	6.2	1.1321	5.5	1.70	7.7	-2.2
	37.50	46.88	15.62	4.1	1.1131	3.7	1.31	5.2	-1.5
	50.00	37.50	12.50	2.9	1.0915	2.7	0.99	3.5	-0.8
	62.50	28.12	9.38	2.1	1.0682	2.0	0.69	2.3	-0.3
	75.00	18.7	6.25	1.6	1.0440	1.5	0.41	1.6	-0.1
	87.50	59.38	3.12	1.1	1.0200	1.1	0.10	1.0	0.1
5-3	0.00	62.50	37.50	19.3	1.1408	16.9	2.83	19.8	-2.9
	12.50	54.69	32.81	11.4	1.1296	10.1	2.31	13.0	-2.9
	25.00	46.88	28.12	7.2	1.1162	6.5	1.87	8.6	-2.1
	37.50	39.06	23.44	4.7	1.1000	4.3	1.46	5.6	-1.3
	50.00	31.25	18.75	3.3	1.0821	3.0	1.10	3.7	-0.7
	62.50	23.44	14.06	2.2	1.0611	2.1	0.74	2.4	-0.3
	75.00	15.62	9.38	1.7	1.0393	1.6	0.47	1.6	0.0
	87.50	7.81	4.69	1.1	1.0176	1.1	0.10	1.1	0.0
4-4	0.00	50.00	50.00	21.3	1.1172	19.1	2.95	22.7	-3.6
	12.50	43.75	43.75	12.8	1.1099	11.5	2.44	14.7	-3.2
	25.00	37.50	37.50	8.0	1.1001	7.3	1.99	9.5	-2.2
	37.50	31.25	31.25	5.1	1.0870	4.7	1.55	6.2	-1.5
	50.00	25.00	25.00	3.4	1.0717	3.2	1.16	4.0	-0.8
	62.50	18.75	18.75	2.4	1.0539	2.3	0.83	2.6	-0.3
	75.00	12.50	12.50	1.8	1.0346	1.7	0.53	1.7	0.0
	87.50	6.25	6.25	1.2	1.0153	1.2	0.18	1.1	0.1

(a) Calculado mediante Ec. 1.

(b) Calculado mediante Ec. 2.

(c) Calculado mediante Ec. 3.

Tabla 4. Sistema W-GF-PG (Continuación).

Relación (GF-PG)	W / % p/p	GF / % p/p	PG / % p/p	η / cps	ρ / g/cm ³	v / cS (a)	Ln v	v calc/ cS (b)	v^E / cS (c)
3-5	0.00	37.50	62.50	24.5	1.0945	22.4	3.11	26.1	-3.7
	12.50	32.81	54.69	14.5	1.0909	13.3	2.59	16.6	-3.3
	25.00	28.12	46.88	9.0	1.0845	8.3	2.12	10.6	-2.3
	37.50	23.44	39.06	5.5	1.0746	5.1	1.63	6.7	-1.6
	50.00	18.75	31.25	3.7	1.0623	3.5	1.25	4.3	-0.8
	62.50	14.06	23.44	2.5	1.0471	2.4	0.88	2.7	-0.3
	75.00	9.38	15.62	1.8	1.0303	1.7	0.53	1.7	0.0
	87.50	4.69	7.81	1.2	1.0124	1.2	0.18	1.1	0.1
2-6	0.00	25.00	75.00	29.1	1.0732	27.1	3.30	30.0	-2.9
	12.50	21.88	65.62	16.5	1.0728	15.4	2.73	18.8	-3.4
	25.00	18.75	56.25	10.1	1.0695	9.4	2.24	11.7	-2.3
	37.50	15.62	46.88	6.1	1.0627	5.7	1.74	7.3	-1.6
	50.00	12.50	37.50	4.0	1.0528	3.8	1.34	4.6	-0.8
	62.50	9.38	28.12	2.7	1.0403	2.6	0.96	2.9	-0.3
	75.00	6.25	18.75	1.7	1.0256	1.7	0.53	1.8	-0.1
	87.50	3.12	9.38	1.3	1.0107	1.3	0.26	1.1	0.2
1-7	0.00	12.50	87.50	33.9	1.0532	32.2	3.47	34.5	-2.3
	12.50	10.94	76.56	19.0	1.0553	18.0	2.89	21.2	-3.2
	25.00	9.38	65.52	11.3	1.0547	10.7	2.37	13.0	-2.3
	37.50	7.81	54.69	6.9	1.0511	6.6	1.89	8.0	-1.4
	50.00	6.25	43.75	4.4	1.0437	4.2	1.44	4.9	-0.7
	62.50	4.69	32.81	2.9	1.0335	2.8	1.03	3.0	-0.2
	75.00	3.12	21.88	2.0	1.0212	2.0	0.69	1.9	0.1
	87.50	1.56	10.94	1.3	1.0084	1.3	0.26	1.1	0.2
0-8	0.00	0.00	100.00	41.0	1.0328	39.7	3.68	39.7	0.0
	12.50	0.00	87.50	22.2	1.0383	21.4	3.06	24.0	-2.6
	25.00	0.00	75.00	12.6	1.0404	12.1	2.49	14.5	-2.4
	37.50	0.00	62.50	7.8	1.0394	7.5	2.01	8.7	-1.2
	50.00	0.00	50.00	4.9	0.0350	4.7	1.55	5.3	-0.6
	62.50	0.00	37.50	3.2	1.0270	3.1	1.13	3.2	-0.1
	75.00	0.00	25.00	2.1	1.0171	2.1	0.74	1.9	0.2
	87.50	0.00	12.50	1.4	1.0064	1.4	0.34	1.2	0.2

(a) Calculado mediante Ec. 1.

(b) Calculado mediante Ec. 2.

(c) Calculado mediante Ec. 3.

Tabla 5. Sistema A-GF-PG: Viscosidad dinámica, densidad y comparación de la viscosidad cinemática experimental con la calculada mediante aligación logarítmica (25.00 ± 0.05 °C).

Relación (GF-PG)	A / % p/p	GF / % p/p	PG / % p/p	η / cps	ρ / g/cm ³	ν / cS (a)	Ln ν	ν calc/ cS (b)	ν^E / cS (c)
8-0	0.00	100.00	0.00	15.9	1.2188	13.0	2.57	13.0	0.0
	12.50	87.50	0.00	7.3	1.1479	6.4	1.85	10.0	-3.6
	25.00	75.00	0.00	4.2	1.0832	3.9	1.36	7.7	-3.8
	37.50	62.50	0.00	3.1	1.0252	3.0	1.11	6.0	-3.0
	50.00	50.00	0.00	2.3	0.9722	2.4	0.86	4.6	-2.2
	62.50	37.50	0.00	1.9	0.9241	2.1	0.72	3.5	-1.4
	75.00	25.00	0.00	1.5	0.8800	1.7	0.53	2.7	-1.0
	87.50	12.50	0.00	1.3	0.8397	1.5	0.44	2.1	-0.6
	100.00	0.00	0.00	1.3	0.8033	1.6	0.48	1.6	0.0
7-1	0.00	87.50	12.50	16.5	1.1911	13.9	2.63	15.0	-1.1
	12.50	76.56	10.94	8.1	1.1289	7.2	1.97	11.4	-4.2
	25.00	65.52	9.38	4.7	1.0676	4.4	1.48	8.6	-4.2
	37.50	54.69	7.81	2.9	1.0133	2.9	1.05	6.5	-3.6
	50.00	43.75	6.25	2.4	0.9644	2.5	0.91	4.9	-2.4
	62.50	32.81	4.69	1.8	0.9182	2.0	0.67	3.7	-1.7
	75.00	21.88	3.12	1.7	0.8765	1.9	0.66	2.8	-0.9
	87.50	10.94	1.56	1.4	0.8384	1.7	0.51	2.1	-0.4
6-2	0.00	75.00	25.00	17.7	1.1655	15.2	2.72	17.2	-2.0
	12.50	65.62	21.88	8.9	1.1062	8.0	2.09	12.8	-4.8
	25.00	56.25	18.75	5.2	1.0519	4.9	1.60	9.5	-4.6
	37.50	46.88	15.62	3.5	1.0023	3.5	1.25	7.1	-3.6
	50.00	37.50	12.50	2.5	0.9557	2.6	0.96	5.3	-2.7
	62.50	28.12	9.38	2.0	0.9123	2.2	0.78	3.9	-1.7
	75.00	18.75	6.25	1.8	0.8731	2.1	0.72	2.9	-0.8
	87.50	9.38	3.12	1.4	0.8369	1.7	0.51	2.2	-0.5
5-3	0.00	62.50	37.50	19.3	1.1408	16.9	2.83	19.8	-2.9
	12.50	54.69	32.81	9.9	1.0871	9.1	2.21	14.5	-5.4
	25.00	46.88	28.12	5.8	1.0365	5.6	1.72	10.6	-5.0
	37.50	39.06	23.44	3.8	0.9903	3.8	1.34	7.7	-3.9
	50.00	31.25	18.75	2.8	0.9468	3.0	1.08	5.7	-2.7
	62.50	23.44	14.06	2.1	0.9068	2.3	0.84	4.1	-1.8
	75.00	15.62	9.38	1.8	0.8695	2.1	0.73	3.0	-0.9
	87.50	7.81	4.69	1.4	0.8353	1.7	0.52	2.2	-0.5
4-4	0.00	50.00	50.00	21.3	1.1172	19.1	2.95	22.8	-3.7
	12.50	43.75	43.75	11.0	1.0679	10.3	2.33	16.4	-6.1
	25.00	37.50	37.50	6.5	1.0215	6.4	1.85	11.8	-5.4
	37.50	31.25	31.25	4.1	0.9788	4.2	1.43	8.4	-4.2
	50.00	25.00	25.00	3.1	0.9384	3.3	1.19	6.1	-2.8
	62.50	18.75	18.75	2.2	0.9008	2.4	0.89	4.4	-2.0
	75.00	12.50	12.50	1.9	0.8661	2.2	0.79	3.1	-0.9
	87.50	6.25	6.25	1.5	0.8337	1.8	0.59	2.3	-0.5

(a) Calculado mediante Ec. 1.

(b) Calculado mediante Ec. 2.

(c) Calculado mediante Ec. 3.

Tabla 5. Sistema A-GF-PG (Continuación).

Relación (GF-PG)	A/ % p/p	GF/ % p/p	PG/ % p/p	η / cps	ρ / g/cm ³	ν / cS (a)	Ln ν	ν calc/ cS (b)	ν^E / cS (c)
3-5	0.00	37.50	62.50	24.5	1.0945	22.4	3.11	26.2	-3.8
	12.50	32.81	54.69	12.5	1.0498	11.9	2.48	18.5	-6.6
	25.00	28.12	46.88	7.3	1.0073	7.2	1.98	13.0	-5.8
	37.50	23.44	39.06	4.6	0.9676	4.8	1.56	9.2	-4.4
	50.00	18.75	31.25	3.3	0.9306	3.5	1.27	6.5	-3.0
	62.50	14.06	23.44	2.3	0.8960	2.6	0.94	4.6	-2.0
	75.00	9.38	15.62	1.9	0.8631	2.2	0.79	3.2	-1.0
	87.50	4.69	7.81	1.5	0.8320	1.8	0.59	2.3	-0.5
2-6	0.00	25.00	75.00	29.1	1.0732	27.1	3.30	30.1	-3.0
	12.50	21.88	65.62	14.5	1.0331	14.0	2.64	20.9	-6.9
	25.00	18.75	56.25	8.4	0.9936	8.5	2.13	14.5	-6.0
	37.50	15.62	46.88	5.1	0.9569	5.3	1.67	10.0	-4.7
	50.00	12.50	37.50	3.6	0.9226	3.9	1.36	7.0	-3.1
	62.50	9.38	28.12	2.6	0.8902	2.9	1.07	4.8	-1.9
	75.00	6.25	18.75	1.9	0.8598	2.2	0.79	3.4	-1.2
	87.50	3.12	9.38	1.5	0.8307	1.8	0.59	2.3	-0.5
1-7	0.00	12.50	87.50	33.9	1.0532	32.2	3.47	34.5	-2.3
	12.50	10.94	76.56	19.0	1.0158	18.7	2.93	23.6	-4.9
	25.00	9.38	65.52	11.3	0.9801	11.5	2.44	16.1	-4.6
	37.50	7.81	54.69	6.9	0.9469	7.3	1.99	11.0	-3.7
	50.00	6.25	43.75	4.4	0.9148	4.8	1.57	7.5	-2.7
	62.50	4.69	32.81	2.9	0.8853	3.3	1.19	5.1	-1.8
	75.00	3.12	21.88	2.0	0.8561	2.3	0.85	3.5	-1.2
	87.50	1.56	10.94	1.3	0.8290	1.6	0.45	2.4	-0.8
0-8	0.00	0.00	100.00	41.0	1.0328	39.7	3.68	39.7	0.0
	12.50	0.00	87.50	20.3	0.9991	20.3	3.01	26.6	-6.3
	25.00	0.00	75.00	11.2	0.9674	11.6	2.45	17.8	-6.2
	37.50	0.00	62.50	6.6	0.9366	7.0	1.95	12.0	-5.0
	50.00	0.00	50.00	4.4	0.9075	4.8	1.58	8.0	-3.2
	62.50	0.00	37.50	3.1	0.8795	3.5	1.26	5.4	-1.9
	75.00	0.00	25.00	2.2	0.8529	2.6	0.95	3.6	-1.0
	87.50	0.00	12.50	1.7	0.8276	2.1	0.72	2.4	-0.3

(a) Calculado mediante Ec. 1.

(b) Calculado mediante Ec. 2.

(c) Calculado mediante Ec. 3.

agua, para los diferentes solventes utilizados en esta investigación, se presentan en la Tabla 1. Debe considerarse que salvo el agua, los solventes no corresponden a sustancias absolutas, sino a las empleadas en la industria farmacéutica, permitiéndose determinadas proporciones de agua de acuerdo a las farmacopeas (6).

Viscosidad cinemática de las mezclas ternarias

En el desarrollo de este trabajo se estudiaron todas las posibles mezclas binarias y ternarias (en forma de relaciones y con variaciones del 12.5 % p/p) de los solventes: agua, alcohol, propilenglicol y glicerín formal a 25.0 °C, solventes que son ampliamente usados en formulaciones farmacéuticas líquidas homogéneas. En particular el sistema agua-alcohol- propilenglicol ha sido de los más extensamente estudiados con fines de diseño de medicamentos líquidos, principalmente de uso inyectable (11-13).

Adicionalmente, al determinar el comportamiento de los sistemas ternarios, puede contribuirse a la obtención de información aproximada relativa a las propiedades del sistema tetracomponente formado por los solventes estudiados, por extrapolación de los comportamientos presentados por los cuatro sistemas ternarios correspondientes (4).

En las Tablas 2 a 5 se presentan los valores experimentales de densidad, índice de refracción y viscosidad dinámica para cada punto de composición estudiado, los cuales junto con el correspondiente comportamiento gráfico cartesiano, se presentaron previamente en trabajos de grado (14, 15), por lo tanto en este artículo, sólo se presenta el comportamiento gráfico en coordenadas triangulares de Gibbs-Rooseboom, lo cual se ha realizado previamente a 20.0 y a 25.0 °C para diferentes propiedades fisicoquímicas de mezclas cosolventes. Estos gráficos triangulares son de

gran utilidad en el diseño de medicamentos, ya que delimitan zonas de composición cosolvente con propiedades restringidas (2).

En las Figuras 1 a 4 se presenta la variación de la viscosidad cinemática en función de la composición de las mezclas a 25.0 °C para los sistemas W-PG-A, W-GF-A, W-PG-GF y A-PG-G, respectivamente.

Puede observarse que en los tres sistemas que involucran el agua, se presentan desviaciones notorias a la linealidad, esto es, claramente no presentan comportamiento aditivo en esta propiedad, salvo el sistema W-GF-PG (Fig. 3), el cual aparentemente no presenta grandes desviaciones a la aditividad lineal de viscosidad cinemática de los componentes en las mezclas ternarias (especialmente en las mezclas con alto contenido de PG y GF), comportamiento especial que no podría explicarse fácilmente ya que a diferencia

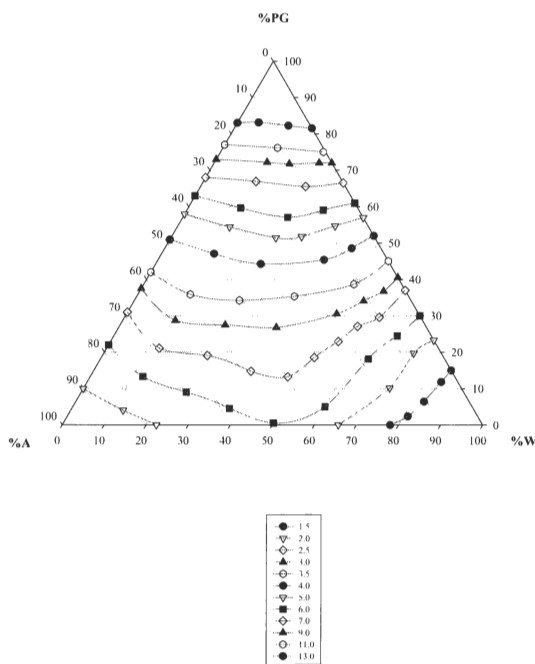


Figura 1. Sistema W-A-PG. Viscosidad cinemática / cS (25.00 ± 0.05 °C).

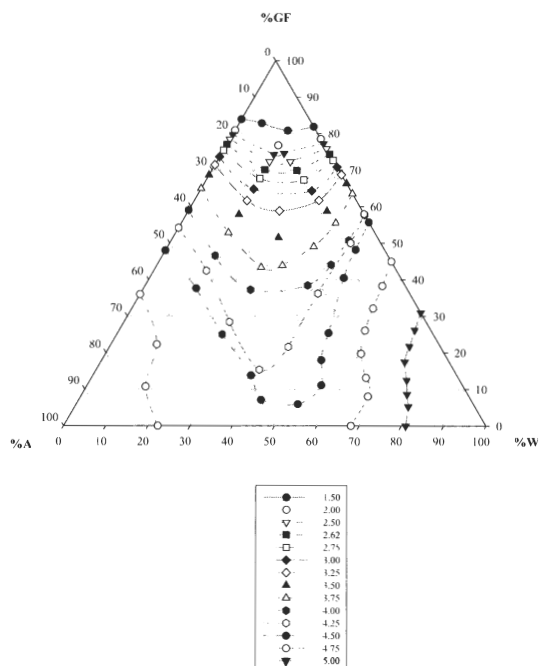


Figura 2. Sistema W-A-GF. Viscosidad cinemática / cS (25.00 ± 0.05 °C)

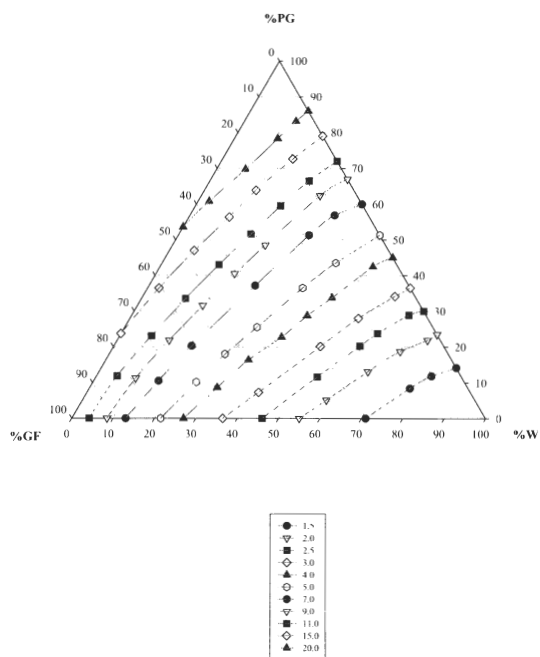


Figura 3. Sistema W-GF-PG. Viscosidad cinemática / cS (25.00 ± 0.05 °C).

del sistema A-GF-PG (Fig. 4) que se trata de tres solventes orgánicos, este cuarto sistema presenta desviaciones más notables respecto a la linealidad, en particular en mezclas con altas proporciones de alcohol, si bien no debe olvidarse que los tres solventes presentan ciertas proporciones permitidas de agua, en especial el alcohol (Tabla 1). De estos dos sistemas, W-GF-PG presenta como componente el agua pura, lo que en principio ocasionaría un distanciamiento mayor respecto a la idealidad de las mezclas como ocurre en los sistemas W-A-PG y W-A-GF (Fig. 1 y 2), sin embargo es el que aparentemente resulta más lineal.

Aunque la viscosidad es una propiedad macroscópica de transporte y por lo tanto referida a estados de no-equilibrio termodinámico, tradicionalmente en la literatura sobre propiedades termofísicas, ésta ha sido utilizada como un indicativo del comportamiento ideal en sistemas

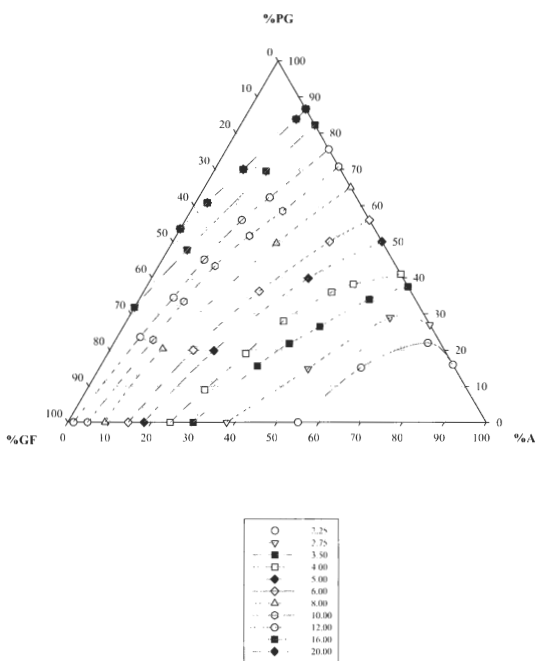


Figura 4. Sistema A-GF-PG. Viscosidad cinemática / cS (25.00 ± 0.05 °C)

multicomponente, si bien no con tanta importancia como algunas propiedades termodinámicas, tales como el volumen molar o el cambio entálpico de mezcla (16). En mezclas ideales se encuentra que la viscosidad resultante es una función aditiva en términos logarítmicos, por lo tanto en las Figuras 5 a 8, se presenta el logaritmo natural de la viscosidad cinemática en función de la composición para los cuatro sistemas ternarios estudiados, donde puede observarse que prácticamente en ningún caso se encuentra un comportamiento lineal, lo que conduce a ratificar el comportamiento no ideal en estos sistemas, lo cual se había observado ya en el estudio de otras propiedades fisicoquímicas (2, 14).

Por comparación de los resultados experimentales frente a los obtenidos mediante cálculos de aligación de propiedades como posible criterio de idealidad de mezcla, según la ecuación 2 [presentada previamente en la literatura (15) y que es análoga a la utilizada para la viscosidad dinámica

(4, 17, 18)], y mediante la viscosidad cinemática de exceso, calculada mediante la ecuación 3:

$$\ln \nu_{mix} = \sum_{i=1}^n \mu_i \ln \nu_i \quad (\text{Ec. 2})$$

$$\nu^E = \nu_{mix} - e^{\sum_{i=1}^n \mu_i \ln \nu_i} \quad (\text{Ec. 3})$$

en las cuales, ν_{mix} es la viscosidad cinemática de la mezcla, ν^E es la viscosidad cinemática de exceso, ν_i es la viscosidad cinemática de los componentes puros y μ_i es la fracción másica de los componentes en las mezclas (es de resaltar que en la termodinámica química clásica el símbolo μ_i es utilizado para referirse al potencial químico, sin embargo en este trabajo se utiliza la nomenclatura más utilizada en el estudio de propiedades termofísicas de mezclas), se encuentra que los porcentajes de diferencia entre los dos valores, en muchos casos, son mayores del 40 %, lo cual en principio no podría permitir (como se ha hecho en otros casos), asumir

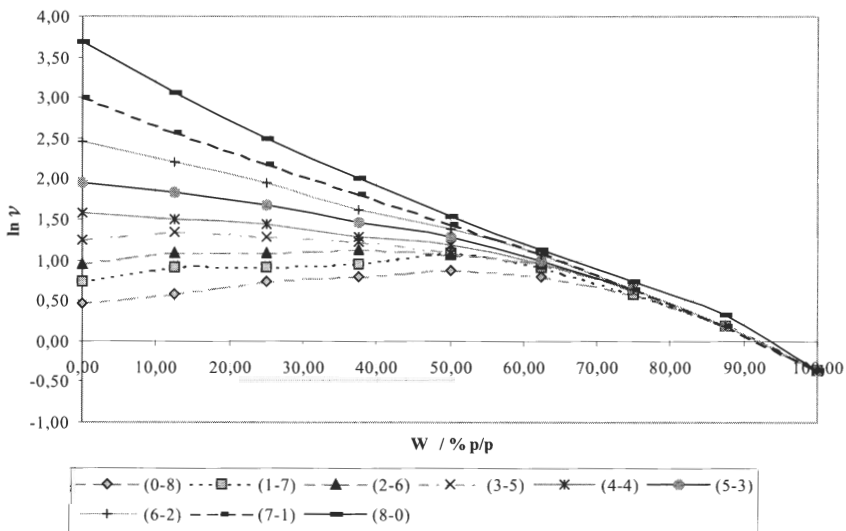


Figura 5. Sistema W-A-PG. Logaritmo natural de la viscosidad cinemática en función del % de agua (25.00 \pm 0.05 °C).

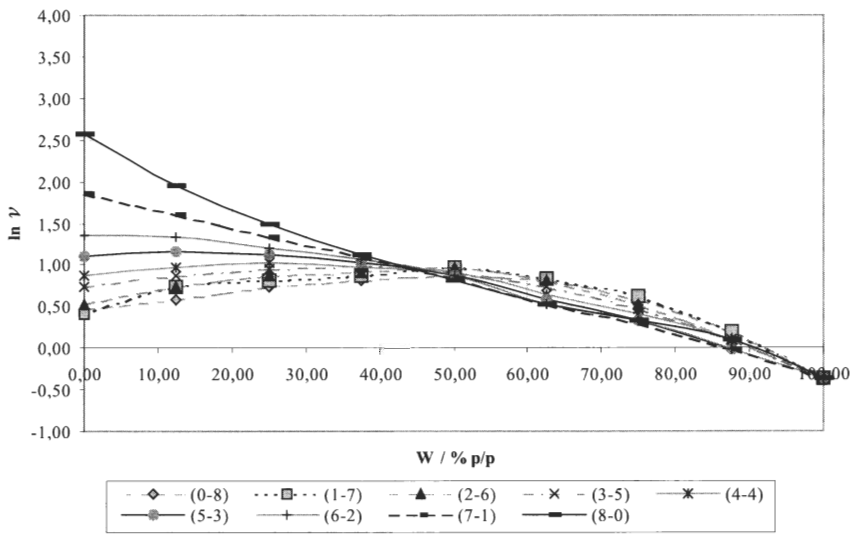


Figura 6. Sistema W-A-GF. Logaritmo natural de la viscosidad cinemática en función del % de agua (25.00 ± 0.05 °C).

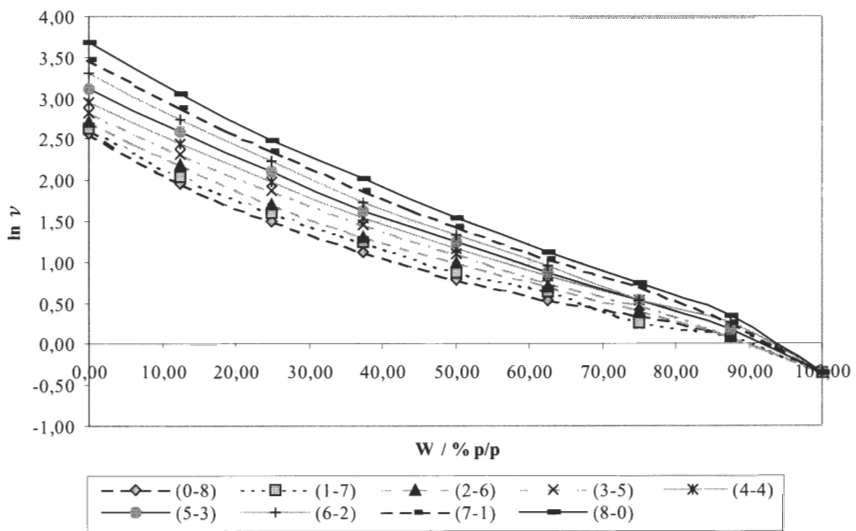


Figura 7. Sistema W-GF-PG. Logaritmo natural de la viscosidad cinemática en función del % de agua (25.00 ± 0.05 °C).

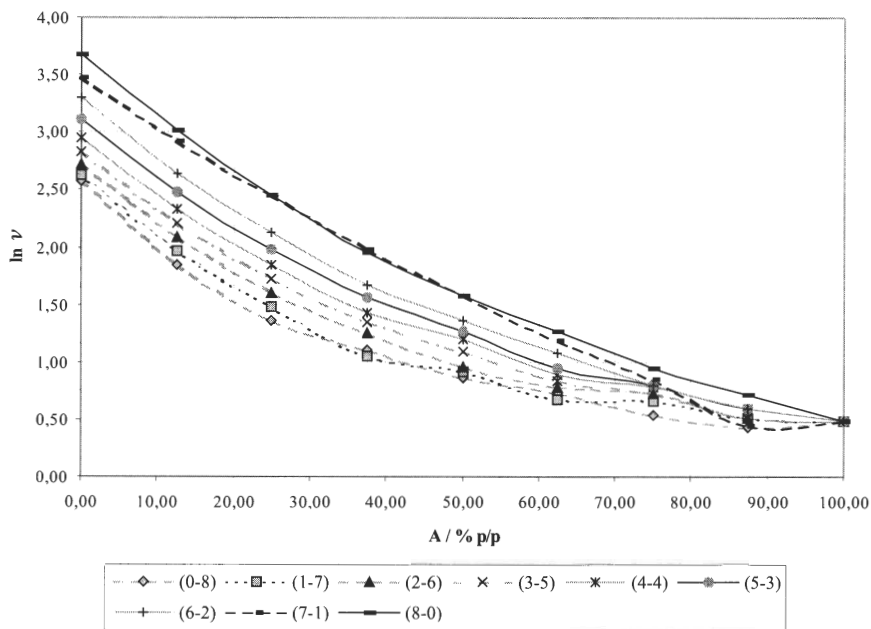


Figura 8. Sistema A-GF-PG. Logaritmo natural de la viscosidad cinemática en función del % de alcohol (25.00 ± 0.05 °C).

que esta propiedad es aditivo-logarítmica y por lo tanto se confirma la no idealidad de los sistemas estudiados, lo cual se había observado ya en el caso del volumen de mezcla para esta clase de sistemas (15, 19-21).

Puede observarse que en los dos sistemas que involucran al agua y al alcohol (Fig. 5 y 6), se presentan desviaciones notorias a la linealidad logarítmica, esto es, no presentan comportamiento aditivo en esta propiedad, mientras que en los otros dos sistemas, la desviación si bien no es tan marcada, de todas formas es significativa (Fig. 7 y 8). Estos comportamientos podrían explicarse inicialmente en términos de las diferencias estructurales presentadas entre los solventes, los cuales conducen a diferencias muy notorias entre los valores de viscosidad cinemática de los componentes puros (Tabla 1).

De lo anteriormente expuesto, en adición a lo obtenido en estudios termodinámicos

(14, 15), se puede concluir que el proceso de mezclado de estas cuatro sustancias no se produce idealmente en las diferentes mezclas ternarias, si bien tampoco en las binarias, ya que la propiedad fisicoquímica estudiada no es aditiva, lo cual es de esperarse debido a las grandes diferencias estructurales entre ellos, particularmente en el caso del agua.

Para estos cuatro sistemas ternarios, adicional a lo presentado en este trabajo y en el artículo anterior (4), actualmente se dispone de información relativa a los volúmenes específicos parciales de los componentes en solución y además, de algunas propiedades de exceso de las mezclas, con lo que se amplía la información termofísica disponible en nuestro medio sobre mezclas cosolventes de interés farmacéutico (15, 19-21). Adicionalmente, los mismos datos podrían ser utilizados, posteriormente al recálculo de la composición de la mezclas (para su expresión en términos de solventes absolutos), para

correlación mediante diferentes modelos planteados en la literatura, en particular la ecuación de Redlich y Kister (22), desarrollada originalmente para correlacionar datos de equilibrios líquido-vapor y utilizada más recientemente para explicar volúmenes y viscosidades de exceso en sistemas de uso industrial y farmacéutico (23-25).

Agradecimientos

Formalmente agradecemos al Laboratorio Pharmetique Boehringer-Ingelheim por la donación del densímetro digital Anton Paar DMA 45, a Hoescht de Colombia por la donación del glicerín formal, a Schering Colombiana S.A. por la realización de los análisis Karl Fischer y al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por facilitar los equipos e instalaciones empleados en esta investigación.

Bibliografía

1. J.T. Rubino, Cosolvents and cosolvency, En "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Editado por J. Swarbrick y J.C. Boylan, Marcel Dekker, New York, 1988. Vol. 3, pp 375-98.
2. F. Jiménez y F. Martínez, Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **24**, 19 (1995).
3. Jiménez, D. Carreño y F. Martínez, Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico. Parte I. Índice de refracción y constante dieléctrica aparente, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **21**, 41 (1993).
4. L.M. Pineda, R.E. Teatino y F. Martínez, Propiedades fisicoquímicas de mezclas ternarias formadas por agua, alcohol, propilenglicol y glicerín formal a 25 °C, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **32**, 13 (2003).
5. Marrito, C., Rheology, En: "Pharmaceutics: The Science of Dosage Forms Design", 2nd edition, Editado por M.E. Aulton, Churchill-Livingstone, 2002. Chap. 4, pp. 41-58.
6. USP23-NF18, United States Pharmacopoeial Convention, Rockville MD, 1994.
7. M.J. O'Neil, A. Smith, P.E. Heckelman, J.R. Obenchain Jr., J.A.R. Gallipeau, M.A. D'Arecea y S. Budavari, "The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals", 13th edition, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 2001.
8. Lambiotte & Cie S.A., Glicerín formal, Dirección electrónica WEB: <http://www.lambiotte.com.>, agosto de 2001.
9. K.G. Anton Paar, "DMA 45: Calculating Digital Density Meter Instruction Manual", Graz, Austria, 1980
10. Martínez, A. Gómez y C.M. Ávila, Volúmenes molales parciales de transferencia de algunas sulfonamidas desde el agua hasta la mezcla agua-etanol ($X = 0.5$), *Acta Farm. Bonaerense*, **21**, 107 (2002).
11. C. Peterson y R. Oponen, Solubility of phenobarbital in propylene glycol-alcohol-water systems, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **42**, 540 (1953).
12. D. Stephens, L.C. Li, E. Pec y D. Robinson, A statistical experimental approach to cosolvent formulation of a water-insoluble drug, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **25**, 961 (1999).
13. R.A. Vargas, J.A. Pinzón, H.J. Barbosa y F. Martínez, Uso de los volúmenes específicos parciales en el diseño de medicamentos líquidos homogéneos, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **29**, 57 (2000).

14. R.E. Teatino y L.M. Pineda, "Caracterización termofísica de mezclas ternarias co-solventes formadas por agua, alcohol, propilenoglicol y glicerín formal", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., 2001.
15. L.J. Arias y A.J. Díaz, "Volúmenes específicos parciales de componentes en mezclas formadas por agua, alcohol, propilenoglicol y glicerín formal a 25 °C", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., 2003.
16. K.P. Mischenko, A.A. Ravdel y A.M. Ponomariova, "Prácticas de Química Física", Editorial MIR, Moscú, 1985. pp 202-211.
17. S. Akhtar, A.O. Faruk y M. Saleh, Viscosity of aqueous solutions of formamide, N-methylformamide and N,N-dimethylformamide, *Phys. Chem. Liquids*, **39**, 383 (2001).
18. S. Aznarez, M. Katz y E. Arancibia, Thermophysical properties of ternary system 2-methoxyethanol + acetonitrile + 1,2-dichloroethane and the binary systems at 25 °C, *J. Solution Chem.*, **31**, 639 (2002).
19. R.A. Vargas, "Estudio de los volúmenes molares y específicos parciales de solventes en mezclas de interés farmacéutico. Parte 1: Sistema agua-etanol-1,2-propandiol", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D.C., 1999.
20. S. Rodríguez, "Estudio de volúmenes molares y específicos parciales de sustancias en mezclas de interés farmacéutico. Parte 2: Sistema agua-etanol-sorbitol", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D.C., 1999.
21. Y. González, "Volúmenes específicos parciales de componentes en mezclas homogéneas formadas por agua, etanol y sacarosa", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D.C., 2002.
22. O. Redlich y A.T. Kister, Algebraic representation of thermodynamic properties and the classification of solutions, *Ind. Eng. Chem.*, **40**, 345 (1948).
23. U.R. Kapadi, D.G. Hundiwale, N.B. Patil, M.K. Lande y P.R. Patil, Studies of viscosity and excess molar volume of binary mixtures of propane-1,2 diol with water at various temperatures, *Fluid Phase Equilibria*, **192**, 63 (2001).
24. R.D. Peralta, R. Infante, G. Cortez, R.R. Ramírez y J. Wisniak, Densities and excess volumes of binary mixtures of 1,4-dioxane with Esther ethyl acrylate, or butyl acrylate, or methyl methacrylate, or styrene a $T = 298.15$ K, *J. Chem. Thermodynamics*, **35**, 239 (2003).
25. M.A. Wahab, M.A. Ali y M.A. Mottaleb, Volumetric behaviour of binary liquid mixtures at a temperature of 303.15 K, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **23**, 953 (2002).