

Propiedades fisicoquímicas de mezclas ternarias formadas por agua, alcohol, propilenoglicol y glicerin formal a 25.0°C

Lina María Pineda

Rosa Edilma Teatino

Fleming Martínez*

Resumen

Con el fin de contribuir a la generación, organización y sistematización de datos relacionados con las características de mezclas ternarias de uso farmacéutico, que sirvan de soporte básico en la formulación de formas farmacéuticas líquidas y que sean útiles para la elección más racional de sistemas solventes, en este trabajo se presenta el comportamiento seguido por los sistemas agua-alcohol-propilenoglicol, agua-alcohol-glicerin formal, agua-propilenoglicol-glicerin formal y alcohol-propilenoglicol-glicerin formal, frente a las propiedades: densidad, índice de refracción y viscosidad, determinadas a 25.0°C. Los resultados obtenidos se presentan de forma de coordenadas triangulares de Gibbs-Rooseboom, encontrando desviaciones al comportamiento aditivo en casi todos los casos estudiados.

Palabras clave: Densidad – Índice de refracción – Viscosidad – Sistemas ternarios – Propiedades fisicoquímicas – Cosolvencia.

Summary

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

With the basic purpose of generate and compiling information about the physical behavior of several ternary mixtures used as cosolvents in the design of liquid pharmaceutical dosage forms, some physicochemical properties, such as density, refractive index, and viscosity

Recibido para evaluación:

14 de Agosto de 2002

Aceptado para publicación:

16 de Mayo de 2003

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

at 25.0°C, were determined. The studied mixtures were obtained by mixing purified water, alcohol, propylene glycol, and glycerin formal, which are commonly used in formulation of parenteral medications. The results are presented as Gibbs-Rooseboom triangular graphics. Deviations respect to additive behavior were found in almost the totality of cases studied.

Key words: Density – Refractive index – Viscosity – Ternary mixtures – Physicochemical characterization – Cosolvency.

Introducción

La cosolvencia es una herramienta farmacéutica muy útil, a la que con frecuencia se recurre durante el diseño y desarrollo de formas farmacéuticas líquidas homogéneas cuando se requiere disolver un principio activo insoluble en agua. Cuando se habla de cosolvencia se hace referencia a la mezcla de solventes de diferentes características; sabiendo que cuando se hacen mezclas de solventes las propiedades de dichas mezclas cambian con respecto al comportamiento exhibido por los componentes puros, 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 (1), entonces se hace necesaria la disponibilidad de información exhaustiva en todo lo relacionado con las propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas de las diversas composiciones posibles a partir de la mezcla de dos o más cosolventes (2), que conduzcan a que la formulación de preparaciones líquidas sea más acorde con los nuevos conceptos biofarmacéuticos y tecnológicos de diseño.

Debido a que con frecuencia el químico farmacéutico encargado del diseño de medicamentos no cuenta con información suficiente acerca de las características de los sistemas cosolventes, este profesional se ve obligado a recurrir al ensayo y error o a la extrapolación de los datos que tiene disponibles para sistemas más simples, procedimientos que podrían llevar a desviaciones significativas de la propiedad en estudio y por tanto, alejarlo de encontrar las

características buscadas en un medicamento determinado.

Se considera importante por lo tanto, estudiar la desviación del comportamiento ideal de algunas propiedades termofísicas (en los sistemas ternarios compuestos por agua, alcohol, propilenoglicol y glicerin formal), las cuales 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, 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 implicaciones directas o indirectas en factores como solubilidad, estabilidad, fluidez, etc. Además de otros tales como la presentación del producto terminado, así como transporte, mezclado y otras operaciones que se presentan a nivel tecnológico (3). De otra parte, la determinación de algunas propiedades como viscosidad y densidad de líquidos contribuye al discernimiento de la disposición intermolecular en el estado líquido y además como ayuda en el entendimiento de las propiedades termodinámicas de mezclas líquidas (4).

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 -UNC, alcohol USP (A) (etanol 93.5% p/p): Empresa Licorera de Cundinamarca (5), propilenoglicol USP (PG): Dow Chemical & Co. y glicerina formal (GF): Lambotte & Cie S.A. (6).

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; Refractómetro Abbe, sensibilidad 0.0005; Densímetro digital Anton Paar DMA 45; Viscosímetro rotacional Rheotest II.

Metodología

Preparación de las muestras

Las muestras fueron preparadas variando la proporción de un componente X entre 0 y 100% a intervalos de 12.5% en peso. El porcentaje 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 cerrados con tapa plástica de polipropileno. Los frascos luego de ser agitados manualmente fueron colocados en un baño de agua a temperatura constante de $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$ 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 del índice de refracción

Se realizó mediante la medida del ángulo crítico utilizando un refractómetro Abbe con sistema de recirculación de agua y control de temperatura conectado a un baño mantenido a una temperatura de $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$. La muestra fue aplicada mediante un gotero limpio y seco, y la lectura se realizó directamente en la escala del refractómetro (7). Las determinaciones se realizaron por triplicado y replicación.

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 (8), donde a partir de los valores numéricos de densidad para el agua y el aire, se calcularon los parámetros de operación en relación con la temperatura de trabajo ($25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$). Las muestras fueron introducidas en el densímetro utilizando una jeringa plástica con aproximadamente 2 cm^3 de solución en el tubo de vibración del equipo y se esperó hasta la estabilización de la lectura de densidad en (g/cm^3), en la pantalla LED (Diodo emisor de luz). El equipo permite visualizar en la pantalla el valor de la densidad con 4 cifras decimales (9). Las determinaciones se realizaron por triplicado y replicación.

Determinación de la viscosidad

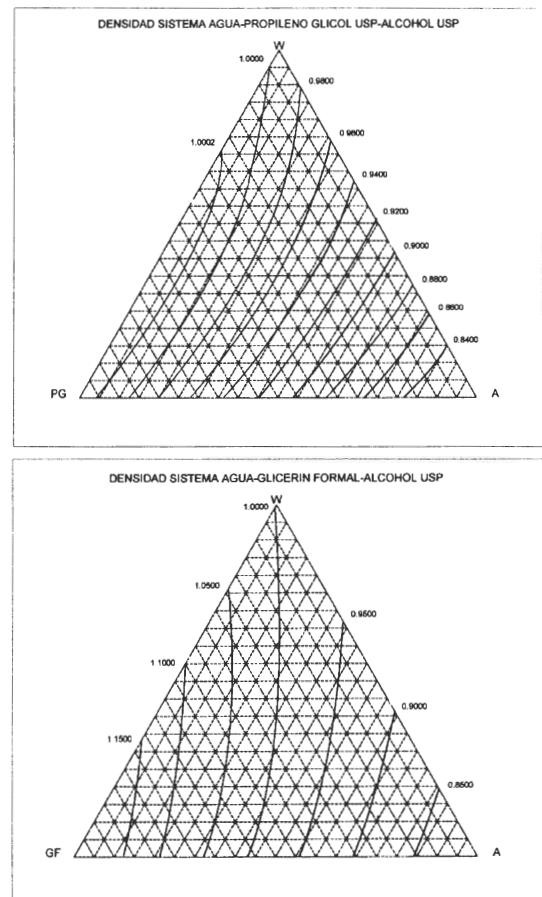
Esta propiedad se determinó por el método rotacional en un equipo Rheotest II con circulación de agua a $25.00 \pm 0.05^\circ\text{C}$, el vástago S_1 , el cilindro de referencia S, en la Posición I de alcance tangencial y utilizando 25 cm^3 de muestra (10). Las determinaciones se realizaron por triplicado, obteniendo coeficientes de variación

comportamiento de los sistemas ternarios, pude 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 (16).

Los valores experimentales de densidad e índice de refracción para cada punto de composición estudiado, junto con el correspondiente comportamiento gráfico cartesiano, se presentaron previamente (17), por lo tanto en este trabajo, sólo se presenta el comportamiento gráfico en coordenadas triangulares de Gibbs-Rooseboom, lo cual se ha realizado previamente con las propiedades fisicoquímicas de otros sistemas ternarios de interés farmacéutico, estudiados a 20.0°C (3, 7, 9, 10, 18, 19). Estos gráficos triangulares son de gran utilidad en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas (FFLH), ya que delimitan zonas de composición cosolvente con propiedades restringidas (2) y además, pueden ser utilizados como posible método analítico para determinar la composición de mezclas líquidas ternarias (7).

En las Figuras 1 a 4 se presenta la variación de la densidad en función de la composición 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, no presentan comportamiento aditivo en esta propiedad, salvo el sistema A-PG-GF, el cual aparentemente presenta aditividad de volúmenes de los componentes en las mezclas ternarias, comportamiento que podría explicarse inicialmente en términos de que se trata de tres solventes orgánicos, si bien no debe olvidarse que los tres presentan pequeñas porciones de agua, en especial el alcohol (Tabla 1). Comparando los resultados experimentales con los obtenidos mediante



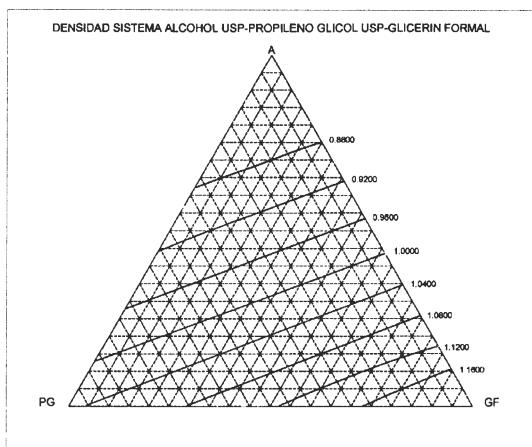
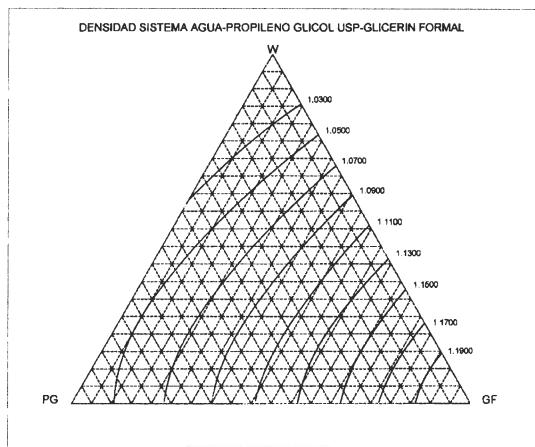
Figuras 1 y 2. Sistemas W-PG-A y W-GF-A. Densidad (g/cm^3) a 25.0°C.

cálculos de aligación de propiedades, según las ecuaciones 1 y 2, presentadas previamente en la literatura (18):

$$\rho_{mix} = \sum_{i=1}^n \rho_i \mu_i \quad (\text{Ec 1})$$

$$\rho_{mix} = n_{Dmix} \sum_{i=1}^n \frac{\rho_i}{n_{Di}} \mu_i \quad (\text{Ec 2})$$

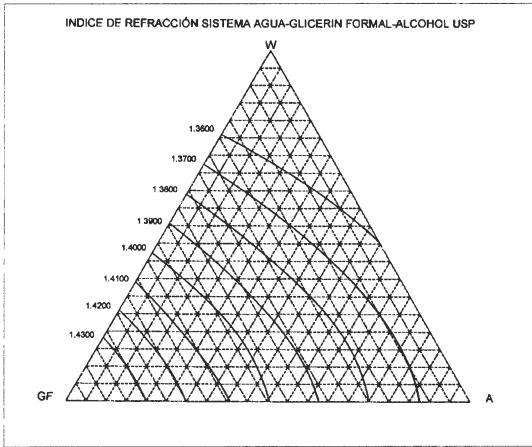
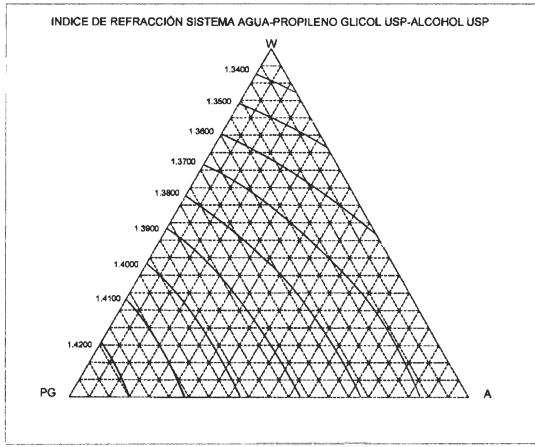
En las cuales, n_{Dmix} y ρ_{mix} son los índices de refracción y las densidades de las mezclas, n_{Di} y ρ_i , los índices de refracción y las densidades de los componentes puros y μ_i las fracciones



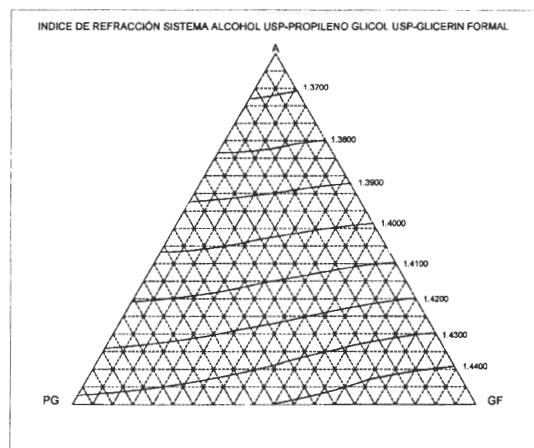
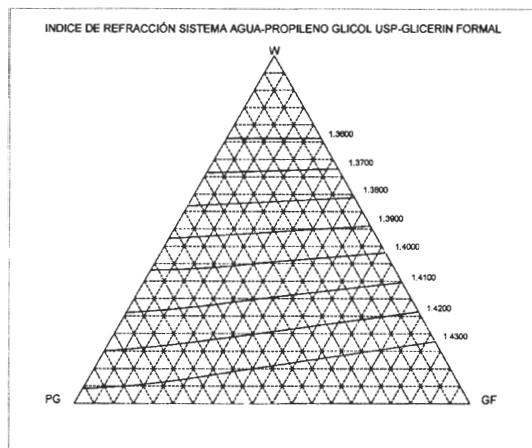
Figuras 3 y 4. Sistemas W-PG-GF y A-PG-GF. Densidad (g/cm^3) a 25.0°C.

másicas de los componentes en las mezclas. Se encuentra que los porcentajes de diferencia entre los dos valores, en la mayoría de los casos, son en promedio, menores del 1%, lo cual podría permitir inicialmente en situaciones ingenieriles, asumir que los volúmenes son aditivos, sin embargo debe tenerse cuidado con algunas mezclas donde este porcentaje puede alcanzar el 3% o más (17). En las Figuras 5 a 8 se presenta la variación del índice de refracción en función de la composición a 25.0°C para los sistemas W-PG-A, W-GF-A, W-PG-GF y A-PG-G, respectivamente.

De forma análoga a lo encontrado con la densidad, puede observarse que el índice de refracción también presenta desviaciones respecto a la linealidad, principalmente en los sistemas W-PG-A y W-GF-A, mientras que la magnitud de estas desviaciones son menos notorias en el sistema W-PG-GF, lo cual no es tan fácil de explicar como el caso de la densidad en el sistema A-PG-GF, ya que los valores individuales de esta propiedad se encuentran alejados entre sí, especialmente el agua (Tabla 1). Un caso especial se presenta en el sistema A-PG-GF, en el cual de manera análoga a la



Figuras 5 y 6. Sistemas W-PG-A y W-GF-A. Índice de refracción a 25.0°C.



Figuras 7 y 8. Sistemas W-PG-GF y A-PG-GF. Índice de refracción a 25.0°C.

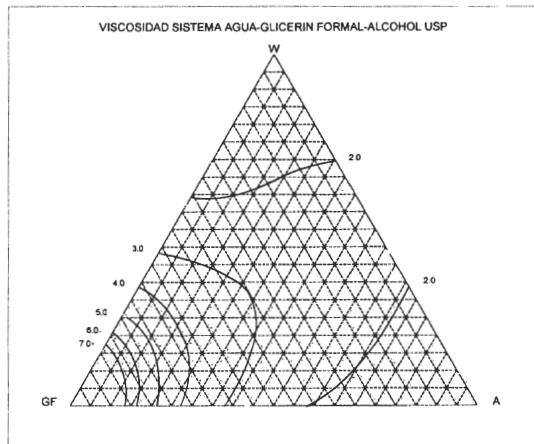
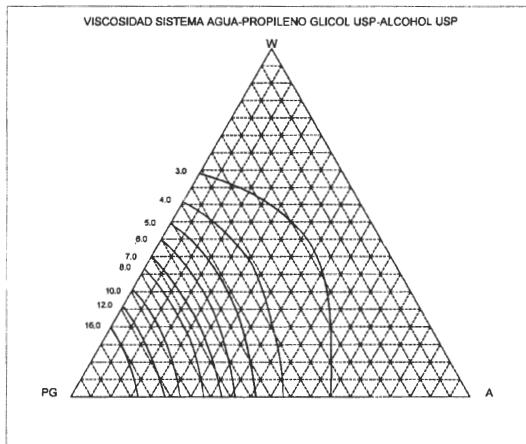
densidad, se esperaría que el índice de refracción de mezcla fuera aditivo por tratarse de tres solventes orgánicos, acercándose a un comportamiento ideal, el cual se obtiene aparentemente al ver la Figura 4 (densidad). Este comportamiento aparentemente ideal de aditividad de volúmenes en mezclas ternarias, ha sido descrito por Yalkowsky (1).

Análogo a la densidad, comparando los resultados experimentales con los obtenidos mediante cálculos de aditividad, según la ecuación 3, presentada previamente en la literatura (3),

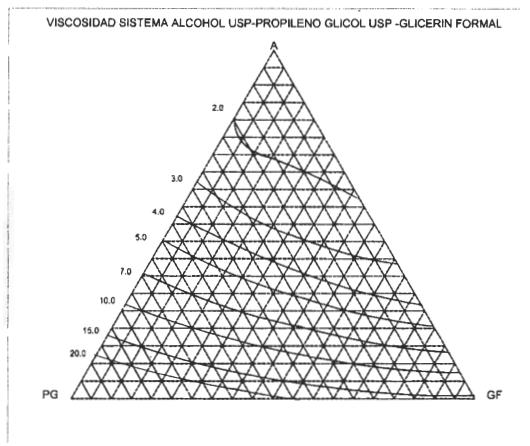
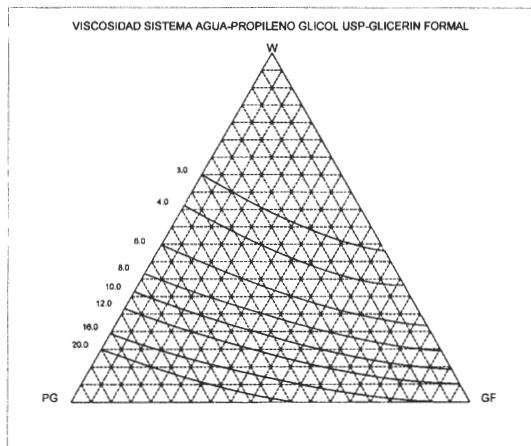
se encuentra que los porcentajes de diferencia entre los dos valores, en la mayoría de los casos son en general, menores del 0.5%, sin embargo debe tenerse cuidado con algunas muy pocas mezclas donde este porcentaje puede alcanzar el 3% o más (17).

$$n_{D_{mix}} = \sum_{i=1}^n n_{Di} \mu_i \quad (\text{Ec } 3)$$

En las Figuras 9 a 12 se presenta la variación de la viscosidad dinámica en función de la composición a 25.0°C para los sistemas



Figuras 9 y 10. Sistemas W-PG-A y W-GF-A. Viscosidad (cps) a 25.0 °C.



Figuras 11 y 12. Sistemas W-PG-GF y A-PG-GF. Viscosidad (cps) a 25.0 °C.

W-PG-A, W-GF-A, W-PG-GF y A-PG-G, respectivamente.

Puede observarse que en los dos sistemas que involucran al agua y al alcohol (Figuras 9 y 10), se presentan desviaciones notorias a la linealidad, esto es, no presentan comportamiento aditivo en esta propiedad, mientras que en los otros dos sistemas, la desviación no es tan marcada (Figuras 11 y 12). 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 de los componentes puros (Tabla 1).

Recientemente se ha presentado en la literatura una investigación sobre diferentes propiedades fisicoquímicas de mezclas binarias, entre ellas la refracción molar y el índice de refracción, encontrando que en la primera propiedad, las respectivas desviaciones deben ser calculadas sobre la escala de fracción molar, mientras que en el caso del índice de refracción, las desviaciones presentadas al utilizar la escala de fracción volumétrica, se pueden explicar en términos de cambios en el volumen libre (20), mientras que en el presente trabajo la escala

utilizada ha sido la fracción mísica, lo cual lleva a la situación de no encontrar un significado físico claro en el caso de esta última propiedad.

En otro trabajo reciente se ha presentado el comportamiento termofísico de mezclas binarias y ternarias formadas por los solventes 2-metoxietanol, acetonitrilo y 1,2-dicloroetano, desafiando algunos modelos de actividad para las propiedades estudiadas en función de la composición de los sistemas, encontrando en la mayoría de los casos grandes desviaciones respecto al comportamiento ideal y realizando una comparación entre los valores experimentales y los calculados utilizando diferentes métodos de estimación (21).

Puede concluirse en general que el proceso de mezclado de estas cuatro sustancias en las diferentes mezclas ternarias, si bien también las binarias, no se produce idealmente ya que las propiedades fisicoquímicas estudiadas no son aditivas, lo cual es de esperarse debido a las grandes diferencias estructurales entre ellos, particularmente el caso del agua. Lo anterior ratifica la importancia de la caracterización fisicoquímica de las diferentes mezclas solventes que pueden ser de interés en el diseño de formas farmacéuticas líquidas, especialmente en el caso de las formas homogéneas inyectables.

Actualmente se realiza el cálculo de otras propiedades fisicoquímicas derivadas para estos sistemas, tales como los volúmenes específicos parciales de componentes en solución, las viscosidades cinemáticas y algunas propiedades de exceso de las mezclas, todo lo cual ampliará la información termofísica disponible en nuestro medio sobre mezclas cosolventes de interés farmacéutico (22).

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 glicerin 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. S.H. Yalkowsky, "Solubility and Solubilization in Aqueous Media", American Chemical Society and Oxford University Press, New York, 1999.
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. F. 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. N. Swain, D. Panda y V. Chakravortty, Viscosity and density of tri-n-butyl phosphate + benzene + toluene from 30°C to 45°C., *J. Chem. Eng. Data*, **44**, 32 (1999).
5. USP23-NF18, United States Pharmacopeial Convention, Rockville MD, 1994.
6. Lambiotte & Cie S.A., Glycerin formal, Dirección electrónica WEB: <http://www.lambiotte.com>., Agosto de 2001.
7. F. Martínez y J. Rojas, Un método refracto-densimétrico para el análisis de mezclas líquidas ternarias homogéneas, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **28**, 45 (1999).
8. K.G. Anton Paar, "DMA 45: Calculating Digital Density Meter Instruction Manual", Graz, Austria, 1980.
9. F. 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).
10. F. Jiménez, G.J. Alfonso, O. Espitia y F. Martínez, Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico. Parte III. Tensión superficial y viscosidad, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **23**, 70 (1995).
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. 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.
15. L. Arroyo, O. Cerquera, F. Jiménez y F. Martínez, Estabilidad física de vehículos disolventes. Parte I. Sistema agua-alcohol-propilenoglicol, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **26**, 21 (1997).
16. S. Pérez, J. Useche, H. Barbosa y F. Martínez, Estabilidad física de vehículos disolventes. Parte III. Sistema agua-propilenoglicol-jarabe, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **28**, 77 (1999).
17. R.E. Teatino y L.M. Pineda, "Caracterización termofísica de mezclas ternarias cosolventes formadas por agua, alcohol, propilenoglicol y glicerina formal", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., 2001.
18. F. Jiménez, D. Carreño y F. Martínez, Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico. Parte II. Densidad, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **21**, 60 (1993).
19. F. Martínez y S. Pérez, Estabilidad física de vehículos disolventes. Parte II. Sistema agua-alcohol-jarabe, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **27**, 35 (1998).
20. P. Brocos, Á. Piñeiro, R. Bravo y A. Amigo, Refractive indices, molar volumes and molar refractions of binary liquid mixtures: concepts and correlations, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **5**, 550 (2003).
21. S. Aznarez, M. Katz y E.L. Arancibia, Thermophysical properties of the ternary system 2-methoxyethanol + acetonitrile + 1,2-dichloroethane, and the binary systems at 25°C, *J. Solution Chem.*, **31**, 639 (2002).
22. L.J. Arias y A.J. Díaz, "Volúmenes específicos parciales de componentes en mezclas formadas por agua, alcohol, propilenoglicol y glicerina formal a 25°C", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., 2003.