

Volúmenes específicos parciales de componentes en sistemas agua - alcohol USP - sorbitol USP/NF

Sylvia Rodríguez

*Jorge A. Pinzón**

*Helber J. Barbosa***

*Fleming Martínez*1*

Resumen

A partir de los valores de densidad de diferentes mezclas representativas de los sistemas cosolventes, agua - alcohol USP - sorbitol USP y agua - alcohol USP - sorbitol NF, se calcularon los volúmenes específicos parciales de las sustancias componentes, por medio de la aplicación del método clásico de los interceptos de Bakhuis - Rooseboom en los sistemas binarios y el método extendido en los sistemas ternarios, y además se determinaron los correspondientes volúmenes de exceso a 20.0 ± 0.1 °C.

Palabras clave: Volúmenes específicos parciales - Volúmenes de exceso - Cosolventes - Sistemas ternarios.

Summary

Partial specific volumes of components in water - alcohol USP - sorbitol USP/NF systems

In this paper it shows the values of partial specific volumes for the substances that compose, water - alcohol USP - sorbitol USP and water - alcohol USP - sorbitol NF cosolvents systems and the excess volumes, in their binary and ternary mixtures of defined composition at 20.0 ± 0.1 °C. From density measurements of the different mixtures, through the application of the intercept classic method to binary, and the extended method for ternary systems, the specific partial volumes of the substances were calculated.

Key words: Partial specific volumes - Excess volumes - Cosolvents - Ternary systems.

Recibido para su evaluación: Junio de 2000
Aprobada para su publicación: Agosto de 2000

* Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Química. A.A. 14490. Santafé de Bogotá D. C., Colombia.

** Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Farmacia. A.A. 14490. Santafé de Bogotá D. C., Colombia.

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

Introducción

Una de las etapas de mayor importancia dentro del diseño de formas líquidas homogéneas es la determinación de su composición cuantitativa. En la actualidad, cuando se establecen las cantidades de las sustancias que conforman el vehículo disolvente, no es posible calcular el volumen de agua requerida; el cual se establece completando con este solvente al volumen total de la formulación, expresándose como *cantidad suficiente para...* (csp). Para disminuir el error existente debido a la variación del volumen final de una solución después del proceso de mezcla, se puede definir la composición de las formulaciones líquidas en porcentaje peso a peso, tomando como base la densidad en cada caso.

Esta herramienta, aunque es de gran utilidad y es la más ampliamente usada durante la elaboración de productos líquidos, no puede obviar un problema tecnológico que se presenta cuando se manejan grandes volúmenes, por ejemplo, lotes de 2000 litros o mayores, donde resulta difícil y poco práctico pensar en utilizar básculas que permitan pesar una cantidad de agua de esa magnitud; en este caso el volumen final del lote se verifica de forma visual, utilizando la graduación volumétrica del tanque cuyo diámetro puede ser de uno o dos metros, lo que puede introducir un gran error en el ajuste.

Por esta razón, si se conoce con exactitud el volumen ocupado por cada uno de los componentes que conforman una forma farmacéutica líquida homogénea, especialmente los correspondientes a aquellos que se encuentran en mayor proporción dentro de la formulación, se puede reducir potencialmente el grado de incertidumbre que existe, tanto en el diseño como durante la fabricación a gran escala.

Siendo el volumen una propiedad fisicoquímica, que excepto en casos muy particulares, varía cuando sucede un proceso de mezcla de líquidos o una disolución de uno o varios sólidos

en uno o varios líquidos, a temperatura, presión y cantidad de materia presente, constantes, es posible aproximarse al entendimiento de este fenómeno, por medio del estudio de los volúmenes parciales de los componentes de la solución, así como de la variación del volumen de este sistema antes y después de dicho proceso. Cuando la unidad de medida de la cantidad del componente es una mol, se habla de volumen molar; cuando la unidad de medida es el gramo, el parámetro de estudio es el volumen específico, que es el volumen que ocupa un gramo de sustancia o un gramo de la mezcla de sustancias (1).

El volumen final de una mezcla está determinado por la contribución que cada componente realiza al valor total de esta propiedad, de acuerdo con la proporción en que se encuentre este componente en la mezcla, bajo condiciones de temperatura y presión constantes. En los diagramas de volumen molar o específico en función de la composición de la mezcla, en los cuales se obtiene una línea recta, el volumen de la mezcla es igual a la suma de los volúmenes de los componentes separados; este comportamiento corresponde a lo que se conoce como solución ideal. Cuando se presentan desviaciones a este comportamiento ideal, los volúmenes de los componentes, después del proceso de mezcla son diferentes a los que poseen cuando están separados; este nuevo volumen ocupado es lo que se conoce como volumen parcial molar o específico (2 - 4).

El estudio de volúmenes específicos parciales con fines farmacotécnicos se ha enfocado hacia la aplicación en la estimación adecuada de la proporción de los componentes en formulaciones líquidas (5), y en el caso particular de los carbohidratos, esta propiedad fisicoquímica se ha correlacionado con el sabor dulce (6).

Los sistemas ternarios estudiados en el presente trabajo fueron agua - alcohol USP - sorbitol USP (W-A-S_{USP}) y agua - alcohol USP - sorbitol NF (W-A-S_{NF}), seleccionados porque el

sistema agua - etanol - sorbitol es uno de los medios cosolventes más usados en la formulación de formas líquidas debido a que presenta ventajas sobre otros disolventes, tales como una adecuada capacidad solvente, estabilidad comparable o en algunos casos mayor y propiedades organolépticas apropiadas; adicionalmente debido a su mínimo aporte calórico, se convierte en una alternativa valiosa para el suministro de fármacos por vía oral a pacientes que presentan desórdenes metabólicos relacionados con la sacarosa (7). En el sistema W-A-S_{USP} se han estudiado algunas propiedades fisicoquímicas (7), y la estabilidad física frente al medio ambiente (8).

Es importante aclarar que en los sistemas bajo estudio, los volúmenes parciales que se determinaron para las sustancias, alcohol USP, sorbitol USP y sorbitol NF no corresponden estrictamente a volúmenes específicos verdaderos, lo cual es debido a que las sustancias estudiadas son las utilizadas para la elaboración de medicamentos en la industria farmacéutica, que cumplen las especificaciones de dos de las farmacopeas oficiales en Colombia (9, 10), pero no son químicamente puras, ya que cada una de ellas contiene un determinado porcentaje de humedad. Esta cantidad de agua no se tuvo en cuenta en el momento de la realización de los cálculos, sino que dichas sustancias se asumen como componentes totalmente independientes entre sí, porque precisamente la información generada a partir de estos sistemas será la que tendrá validez y aplicación en el diseño y fabricación de formas farmacéuticas líquidas homogéneas.

Parte experimental

Materiales

Agua purificada (W), Laboratorio de Farmacia Industrial, Departamento de Farmacia; alcohol USP (A), Empresa de Licores de Cundinamarca;

sorbitol USP (S_{USP}), Dow Chemical & Co.; sorbitol NF (S_{NF}), Merck S.A.; n-hexano, Carlo Erba (9).

Equipos

Balanza analítica digital Mettler AE 160, balanza digital de platillo externo Mettler Toledo PB302, baño de agua con control de temperatura Magni Whirl Blue M., densímetro digital DMA 35 Anton Paar, titulador automático Karl Fischer Serie 633-345 Metrohn AG CH-9100 Herisau/Schweiz, generador de ultrasonido DVE Geprüfte Sicherheit Transsonic 460/h.

Metodología

Se elaboraron las mezclas correspondientes a los sistemas, W-A-S_{USP} y W-A-S_{NF}, en ambos casos la escala de composición fue la fracción másica o su equivalente en porcentaje peso a peso (% p/p). Las composiciones de las mezclas estudiadas en este trabajo fueron escogidas seleccionando aquellas en las cuales el agua está presente entre 0.0 y 100.0 %, con incrementos del 10.0 % en ambos sistemas. A composiciones fijas de agua (0.0 %, 10.0 %, 20.0 %, ... hasta 90.0 %) se estudiaron relaciones de alcohol USP - sorbitol USP o alcohol USP - sorbitol NF, realizando variaciones del 10.0 % de alcohol USP sobre la cantidad faltante respecto al agua, de tal forma que para cada proporción de este solvente, se prepararon 11 mezclas correspondientes a las relaciones alcohol USP - sorbitol USP/NF, 0-10, 1-9, 2-8 y así hasta 10-0.

Con este procedimiento se pudo estudiar las sustancias puras, las mezclas binarias y las ternarias de cada uno de los dos sistemas. El número de muestras estudiadas fue de 106 en el sistema W-A-S_{USP} y 78 en el sistema W-A-S_{NF} debido al fenómeno de separación de fases.

Las mezclas se prepararon por pesada, en cantidad de 20.00 g en frascos de vidrio NP

(Tipo IV), después se cerraron herméticamente con tapas de polipropileno. Posteriormente, todas las muestras fueron sometidas a ultrasonido durante 30 minutos a 30 °C, obteniendo soluciones sobresaturadas, que al ser termostatadas a 20.0 ± 0.1 °C durante 24 horas, alcanzaron el equilibrio térmico y dinámico. Después de ese tiempo de estabilización se pudo observar cuáles muestras permanecían homogéneas y en cuáles se produjo separación de fases, entendiéndose como separación de fases, la aparición de cristales en la muestra. A continuación se determinó la densidad de las mezclas en las que se presentaba una sola fase. La densidad del sorbitol NF, por ser la única muestra sólida del estudio se realizó mediante el método picnométrico de desplazamiento de volumen en n-hexano (11). Todos los procedimientos se realizaron como mínimo por triplicado.

Resultados y discusión

Los resultados se presentan en las Tablas 1 y 2; el número de puntos de composición se ha reducido a 36 en cada sistema, y por lo tanto, no se reportan los datos correspondientes a 10, 30, 50, 70 y 90 % de agua, ni los de las relaciones 1-9, 3-7, 5-5, 7-3 y 9-1. Las tablas completas se encuentran en la referencia 12.

El volumen específico de las mezclas se obtuvo como el recíproco de la densidad, y a partir de este valor se calcularon los volúmenes específicos parciales de los componentes, usando el método clásico de los interceptos de Bakhuis - Rooseboom para sistemas binarios, y el método extendido, desarrollado por Rodríguez y col. para los sistemas ternarios (2).

Sistema agua - alcohol USP - sorbitol USP

Los valores del volumen específico para el sistema W-A- S_{USP} se muestran en la Tabla 1 y el

comportamiento se ilustra en la Figura 1, donde se observa la disminución del valor de esta propiedad a medida que la proporción de sorbitol USP se incrementa en cada mezcla, lo que concuerda con el aumento de dicha propiedad a medida que la proporción de alcohol USP se hace mayor. Adicionalmente se tiene que para las relaciones entre 0-10 y 4-6 de alcohol USP - sorbitol USP, el valor del volumen específico aumenta a medida que aumenta la proporción de agua. En la relación 5-5 el valor tiende a permanecer constante; para las siguientes relaciones, comprendidas entre 6-4 y 10-0 el valor de esta propiedad disminuye a medida que se incrementa la proporción de agua en el sistema (12).

El efecto del agua se analiza en las mezclas binarias y ternarias respectivamente, en la mezcla A - W, (relación 10-0, Figura 1), se observa que los volúmenes no son aditivos, presentándose una desviación negativa al comportamiento ideal. De la misma manera en el binario S_{USP} - W (relación 0-10, Figura 1), se observan desviaciones negativas a dicho comportamiento; pero en comparación al grado de curvatura presentado en el binario A - W, la desviación es de menor magnitud. En las mezclas ternarias, el comportamiento es similar al presentado en los binarios, ésta tendencia se aleja al que exhibe una solución ideal, lo que implica que no existe aditividad de los volúmenes para cada uno de los tres componentes que conforman la solución. De acuerdo con los resultados obtenidos, el agua ejerce un mayor efecto sobre la variación del volumen que el ejercido por la mezcla binaria del A - S_{USP} ; esto se deduce al comparar los grados de curvatura de las líneas de tendencia de la Figura 1, donde se mantienen las relaciones de A - S_{USP} constantes, con las líneas de tendencia donde la proporción de agua se mantiene constante (12).

Tabla 1. Sistema W-A-S_{USP} Volumen específico, VE (mL/g), volúmenes específicos parciales, VEP (mL/g) y volúmenes de exceso, Vexc (mL/g), a 20.0 ± 0.1 °C.

A-S _{USP}	% W	% A	% S _{USP}	VE	VEP W	VEP A	VEP S _{USP}	Vexc
0-10	0	0	100	0.772	-	-	0.772	0.000
	20	0	80	0.814	0.989	-	0.770	0.001
	40	0	60	0.859	0.995	-	0.768	0.000
	60	0	40	0.905	0.999	-	0.765	0.000
	80	0	20	0.953	1.002	-	0.761	0.000
	100	0	0	1.002	1.002	-	-	0.000
2-8	0	20	80	0.853	-	1.195	0.768	0.000
	20	16	64	0.877	0.987	1.191	0.767	-0.002
	40	12	48	0.906	0.994	1.191	0.764	-0.002
	60	8	32	0.937	0.999	1.159	0.763	0.000
	80	4	16	0.970	1.002	1.132	0.760	0.001
4-6	0	40	60	0.945	-	1.214	0.760	0.003
	20	32	48	0.945	0.972	1.209	0.759	-0.001
	40	24	36	0.953	0.986	1.196	0.759	-0.002
	60	16	24	0.967	0.996	1.173	0.758	0.000
	80	8	12	0.985	1.002	1.140	0.756	0.002
6-4	0	60	40	-	-	-	-	-
	20	48	32	1.016	0.957	1.223	0.746	-0.001
	40	36	24	1.004	0.978	1.208	0.747	-0.001
	60	24	16	0.999	0.992	1.182	0.748	0.000
	80	12	8	1.000	1.001	1.146	0.750	0.002
8-2	0	80	20	-	-	-	-	-
	20	64	16	1.093	0.937	1.231	0.727	0.002
	40	48	12	1.057	0.966	1.215	0.731	0.000
	60	32	8	1.031	0.987	1.188	0.735	0.000
	80	16	4	1.015	1.000	1.150	0.742	0.002
10-0	0	100	0	-	-	1.238	-	0.000
	20	80	0	1.169	0.918	1.233	-	-0.002
	40	60	0	1.112	0.956	1.217	-	-0.001
	60	40	0	1.064	0.983	1.190	-	-0.001
	80	20	0	1.031	0.999	1.151	-	0.002

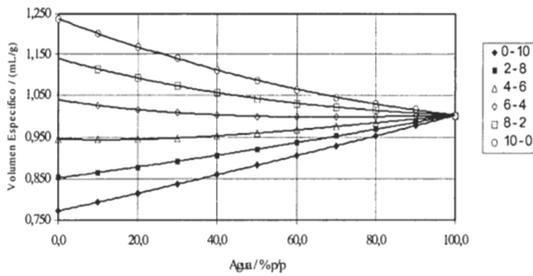


Figura 1. Sistema W-A-S_{USP}. Volumen específico en función de la proporción de Agua. T 20.0 ± 0.1 °C.

El alcohol USP es el compuesto que ocupa el mayor volumen de los tres componentes que conforman las mezclas; por lo tanto, a medida que su proporción aumente en ellas, aumentará el volumen de las mismas y la variación del volumen final de las mezclas se hará mayor. El sorbitol USP es el compuesto que ocupa el menor volumen específico de los tres componentes que conforman las mezclas; por lo tanto, a medida que su proporción aumenta en ellas, el volumen de las mismas

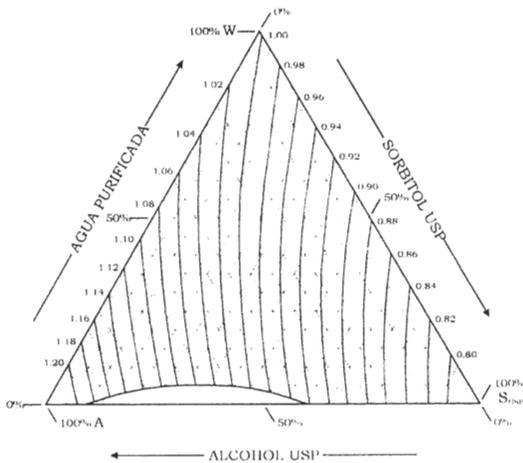


Figura 2. Volumen específico (mL/g) en el sistema W-A-S_{USP} a 20,0 °C.

disminuirá y la variación del volumen final de la mezcla se hará menor. En la Figura 2, se puede observar el comportamiento isovolumétrico de este sistema.

Respecto a la variación en los volúmenes específicos parciales en este sistema, se tiene para W, entre 0.963 y 1.003 mL/g, para A, entre 1.110 y 1.237 mL/g y para S_{USP} entre 0.716 y 0.771 mL/g (12).

Sistema agua - alcohol USP - sorbitol NF

Los valores del volumen específico para el sistema W-A-S_{NF}, se muestran en la Tabla 2, en donde se puede apreciar como dicha propiedad aumenta a medida que la proporción de alcohol USP aumenta en la mezcla, de la misma forma en que dicha propiedad disminuye a medida que la proporción de sorbitol NF aumenta. Además se tiene que en las relaciones comprendidas entre 0-10 hasta 5-5 de S_{NF} - W, a medida que la proporción de agua aumenta en el sistema, el valor del volumen específico se incrementa; para la relación 6-4 el valor tiende a permanecer constante y para las relaciones 7-3 hasta 10-0, proporcionalmente al aumento de la cantidad de agua en el sistema, el valor de esta propiedad se incrementa.

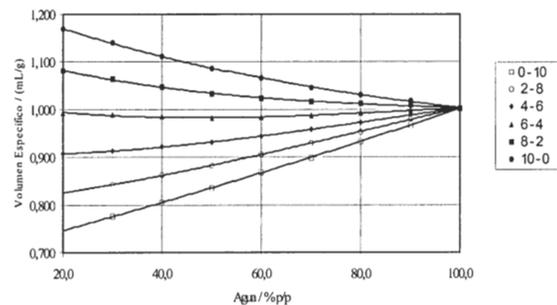


Figura 3. Sistema W-A-S_{NF}. Volumen específico en función de la proporción de Agua. T 20,0 +/- 0,1 °C.

En la mezcla A - W, (relación 10-0, Figura 3), se observa que los volúmenes de estos componentes no son aditivos, presentándose desviaciones negativas al comportamiento ideal. De la misma forma en el binario S_{NF} - W, (relación 0-10, Figura 3) se observan desviaciones negativas a dicho comportamiento; pero en comparación al grado de curvatura presentado en el binario A - W, la desviación es de menor magnitud.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el agua ejerce un mayor efecto sobre la variación del volumen que el ejercido por la mezcla binaria del A - S_{NF} ; esto se deduce al comparar los grados de curvatura de las líneas de tendencia de la Figura 3, donde se mantienen las relaciones de A - S_{NF} constante, con las líneas de tendencia donde la proporción de agua se mantiene constante (12). En el primer caso el grado de curvatura es mayor; aunque comparado con los otros componentes, el valor del volumen específico parcial del agua posee un valor intermedio. Este comportamiento es similar al observado en el anterior sistema. En la Figura 4, se presenta el comportamiento isovolumétrico para este sistema.

En este sistema, la variación en los volúmenes específicos parciales de los componentes es, W entre 0.927 y 1.003 mL/g, A entre 1.111 y 1.237 mL/g y S_{NF} entre 0.638 y 0.683 mL/g; para el alcohol y el agua no se consideraron los valores presentados en el sistema binario puesto que en éste, los valores son aún más extremos que en los sistemas ternarios (12). Con lo anterior se verifica que es necesario considerar el cambio de volumen en mezclas, para un adecuado diseño de medicamentos líquidos.

Comparación entre sistemas

Al estudiar el volumen específico de mezcla en los sistemas W-A- S_{USP} y W-A- S_{NF} se encontró

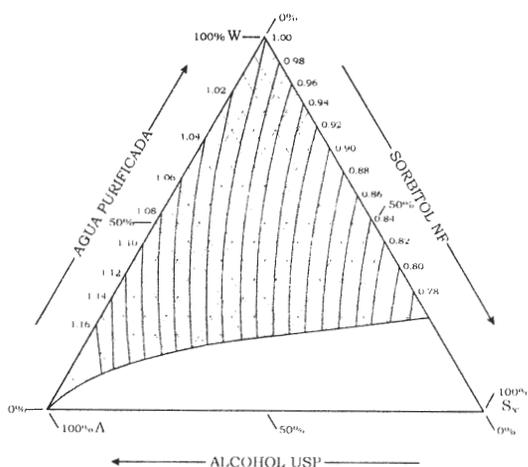


Figura 4. Volumen específico (mL/g) en el sistema W-A- S_{NF} a 20.0 °C.

que en ambos casos se presentan desviaciones negativas al comportamiento ideal. Aunque el comportamiento de los dos sistemas es comparable, se obtuvieron diferencias en los valores determinados como consecuencia del porcentaje de agua admitido para las diferentes sustancias empleadas a nivel farmacéutico, el cual contribuye a un desplazamiento en los valores obtenidos para los volúmenes específicos de mezcla hallados en el segundo sistema con respecto al primero.

Agradecimientos

Al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional por facilitar los equipos e instalaciones, y a los laboratorios Roche S.A., Pharmacia & Upjhon (Unipharma) y Merck Colombia S.A. por la donación de algunas de las sustancias utilizadas.

Tabla 2. Sistema W-A-S_{NF}. Volumen específico, VE (mL/g), volúmenes específicos parciales, VEP (mL/g) y volúmenes de exceso, Vexc (mL/g), a 20.0 ± 0.1 °C.

A-S _{NF}	% W	% A	% S _{NF}	VE	VEP W	VEP A	VEP S _{NF}	Vexc
0-10	0	0	100	-	-	-	-	-
	20	0	80	-	-	-	-	-
	40	0	60	0.805	0.986	-	0.681	0.000
	60	0	40	0.867	0.995	-	1.674	-0.004
	80	0	20	0.933	1.000	-	0.663	-0.004
	100	0	0	1.002	1.002	-	-	0.000
2-8	0	20	80	-	-	-	-	-
	20	16	64	-	-	-	-	-
	40	12	48	0.862	0.988	1.187	0.679	-0.011
	60	8	32	0.906	0.997	1.165	0.672	-0.010
	80	4	16	0.953	1.001	1.134	0.662	-0.006
	4-6	0	40	60	-	-	-	-
20		32	48	0.907	0.960	1.213	0.678	-0.013
40		24	36	0.922	0.979	1.199	0.674	-0.019
60		16	24	0.943	0.993	1.175	0.668	-0.008
80		8	12	0.973	1.001	1.142	0.659	-0.008
6-4		0	60	40	-	-	-	-
	20	48	32	0.993	0.947	1.223	0.668	-0.018
	40	36	24	0.985	0.972	1.208	0.665	-0.024
	60	24	16	0.983	0.990	1.183	0.660	-0.023
	80	12	8	0.993	1.001	1.148	0.653	-0.011
	8-2	0	80	20	-	-	-	-
20		64	16	1.080	0.933	1.229	0.655	-0.022
40		48	12	1.046	0.964	1.213	0.653	-0.030
60		32	8	1.023	0.987	1.187	0.650	-0.029
80		16	4	1.012	1.000	1.151	0.645	-0.015

Bibliografía

1. R.A. Vargas. "Estudio de los volúmenes molares y específicos parciales de solventes en mezclas de interés farmacéutico. Parte I. Sistema agua - etanol - 1,2 - propanodiol". Tesis de Grado. Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D.C. 1999.
2. S. Rodríguez, R.A. Vargas, J.A. Pinzón, H.J. Barbosa y F. Martínez. Método de Bakhuis-Rooseboom extendido para el cálculo de volúmenes parciales en sistemas

- ternarios. *Rev. Col. CienC. Quím. Farm.* En evaluación.
3. J. Kestin. "A Course in Thermodynamics". McGraw - Hill Book Co. New York, 1979, Vol I.
 4. I.M. Klotz y R.M. Rosenberg. "Chemical Thermodynamics, Basic Theory and Methods". 5th edition. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1994.
 5. 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).
 6. A. López - Chávez y G.G. Birch. The hydrostatic and hydrodynamic volumes of polyols in aqueous solutions and their sweet taste. *Chem. Senses*, **22**, 149 (1997).
 7. J.A. Dávila y H.A. Romero. "Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes de uso farmacéutico. Parte III. Sistema jarabe USP - alcohol USP - agua y sorbitol USP - alcohol USP - agua". Tesis de Grado. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.E. 1986.
 8. S. Pérez y J.M. Useche. "Efecto de la humedad relativa sobre la estabilidad física de mezclas disolventes de uso farmacéutico. Parte II. Sistemas agua - alcohol - jarabe, agua - alcohol - sorbitol y agua - propilenoglicol - jarabe". Tesis de Grado. Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D.C. 1998.
 9. USP23 - NF18. "The United States Pharmacopeia". 23th edition. The United States Pharmacopeial Convention. Easton, U.S.A. 1994.
 10. BP93. "The British Pharmacopoeia, 1993". British Pharmacopoeia Commission, London. 1993.
 11. E.W. Martin, E.F. Cook, E. Emerson y col. "Remington's Practice of Pharmacy". 12th edition. Mack Publishing Co. Easton, U.S.A. 1961.
 12. S. Rodríguez. "Estudio de los volúmenes molares y específicos parciales de sustancias en mezclas de interés farmacéutico. Parte II. Sistema agua - etanol - sorbitol". Tesis de Grado. Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Santafé de Bogotá D.C. 1999.