

ESTABILIDAD FISICA DE VEHICULOS DISOLVENTES. PARTE I. SISTEMA AGUA - ALCOHOL - PROPILENOGLICOL

Libia del Socorro Arroyo Estrada, Oscar Alberto Cerquera Arango, Fernando Jiménez Muñoz*, Fleming Martínez Rodríguez*.

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

RESUMEN

En este artículo se presenta el comportamiento del sistema ternario: Agua Purificada - Alcohol USP - Propilenoglicol USP, frente a ambientes de Humedad Relativa (HR), controlada de 49.0 y 86.0%, determinado a 17.7°C en cámara cerrada y en cámara abierta al ambiente.

La estabilidad de las mezclas se determinó en función de la variación de peso presentada. Se encontró mayor grado de evaporación cuando los sistemas se sometieron a una HR del 49.0% en comparación a la otra condición ambiental controlada. El grado de evaporación aumentó con el incremento en la proporción de alcohol y disminuyó con el aumento en la proporción de agua en el sistema. El aumento de peso fue más alto en HR de 86.0%, este comportamiento se incrementa a mayor proporción del poliol en la mezcla.

Palabras o frases claves: Estabilidad física - Humedad relativa - Cosolventes - Acondicionadores de humedad - Propiedades fisicoquímicas.

SUMMARY

PHYSICAL STABILITY OF COSOLVENT MIXTURES. PART I. SYSTEM: WATER -ALCOHOL- PROPYLENE GLYCOL

In this paper a study over the behavior of different ternary mixtures of Purified Water - Alcohol USP - Propylene glycol USP, in front to 49.0 and 86.0% relative humidities, determined to 17.7°C in closed chamber, and 58.1 % in open condition, is presented.

The system's stability was determined in function of weight's lost, and the results were presented in function of the system's composition. All the mixtures have a

greater evaporation in 49.0% relative humidity, comparatively to other condition in closed chamber. The evaporation increases with the alcohol's proportion and decreases with the water's proportion in the system.

Key word or phrases: Physical stability - Relative humidity - Cosolvents - Humectants - Physicochemical properties.

INTRODUCCION

La información disponible sobre estudios de la estabilidad física de mezclas disolventes de uso farmacéutico manifestada por la variación de peso al ser sometidas a diferentes condiciones ambientales tales como la humedad relativa y la temperatura, es escasa. En la literatura (1, 2, 3, 4, 5), se presentan algunos datos correspondientes a sistemas binarios y ternarios, pero carecen de una secuencia adecuada que les permita hacerlos sistemáticos, ya que las condiciones de trabajo fueron diferentes en cada uno de ellos.

Con el presente artículo se espera contribuir a la generación, organización y sistematización de datos relacionados con la estabilidad física de sistemas disolventes de uso farmacéutico, frente a condiciones ambientales de humedad relativa controlada, aplicando algunas consideraciones especiales que no fueron tenidas en cuenta en los trabajos mencionados anteriormente.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Agua Purificada. Etanol USP (94.28% p/p), Empresa Licorera de Cundinamarca. Propilenoglicol USP (99.88% p/p), Dow Chemical & Co. Sulfato ácido de sodio, preparado en el laboratorio a partir de hidróxido de sodio y ácido sulfúrico de calidad industrial. Sulfato de sodio, grado comercial.

Recibido para su publicación: 30 de julio de 1997

Aprobada su publicación: 20 de agosto de 1997

Equipos

Balanza analítica digital Mettler AE 160. Balanza digital Mettler Toledo PB302. Higrómetrográfo digital Hanna Instruments HI916. Cámaras cerradas de humedad relativa controlada formadas por desecadores de vidrio con soluciones sobresaturadas de sales que permiten las condiciones requeridas.

Preparación de las muestras

Las mezclas estudiadas en el presente trabajo fueron escogidas seleccionando aquellos vehículos en los cuales el agua está presente entre 0.0 y 100.0% con incrementos del 20.0% (p/p), y en cada uno de ellos, se estudiaron proporciones de alcohol-propilenoglicol, en forma de relaciones (Re A-PG), entre 0.0 y 100.0% con incrementos del 20.0% (p/p), sobre lo restante de agua. Se elaboraron en cantidades de 50.00 gramos por pesada en balanza digital, en vasos de precipitado de 100 mL, se tomaron alícuotas de 6.0 mL de cada mezcla para ser adicionadas en viales de vidrio tipo I de 10 mL, pesados previamente en balanza analítica de sensibilidad \pm 0.1 mg, y tomando el peso inicial de la muestra.

Exposición de las muestras a las humedades relativas en estudio

Las muestras se exponen en las cámaras cerradas de humedad relativa controladas y al ambiente durante un período de 24 horas, luego del cual se procede a pesarlas en balanza analítica. Este procedimiento se realiza por triplicado. Las condiciones de humedad a las que fueron sometidas las muestras se listan en la tabla 1. (6, 7, 8).

Tabla 1. Condiciones de Humedad Relativa empleadas ($17.7 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$)

ABREVIATURA	MEDIO DE EXPOSICION	% HUMEDAD RELATIVA
HR1	NaHSO ₄	49.0 ± 2.3
HR2	Na ₂ SO ₄	86.0 ± 5.1
HRamb	Ambiente	58.1 ± 3.8

Las cámaras se colocaron en una caja de icopor con paredes de 3 cm de espesor, con lo que se consigue temperatura promedio de $17.7 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ durante la realización de los ensayos (9).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Experimentalmente (4, 9) se ha encontrado que la variación de peso ya sea por evaporación o por toma de agua es lineal respecto al tiempo en cámaras abierta y cerrada hasta por 48 horas para mezclas disolventes, también es lineal respecto al área de exposición, y la altura del líquido. Por lo tanto, para poder hacer comparables y útiles a nivel industrial los resultados obtenidos, se establece que las unidades a utilizar deben involucrar el tiempo y el área. Como se observa que la mayoría de los sistemas presentan pérdida de peso por evaporación, y por ende las curvas aparecen en el cuarto cuadrante cartesiano, no siendo esto muy práctico en el momento de la visualización, se procede a multiplicar por el factor (-1), con lo cual la mayoría de los resultados pasan al primer cuadrante. Por todo lo anterior la unidad a utilizar en el presente trabajo será: (-mg/h.cm²).

Comportamiento de los sistemas

Como parámetro para definir y evaluar la estabilidad física de los diferentes vehículos disolventes bajo estudio, se considera la variación de peso que experimentan los sistemas expuestos a diferentes condiciones de humedad relativa, la cual puede corresponder a disminución cuando se presentan fenómenos de evaporación, o a un aumento, debido a la toma de agua del ambiente por parte del sistema expuesto.

Se tabuló la variación de peso experimentada por las mezclas evaluadas a las diferentes humedades relativas, con respecto a la composición (tabla 2 siguiente página), donde las columnas corresponden a la composición y la variación de peso experimentada. La variación de la proporción de Agua (W), fue de 20 en 20% en peso (entre el 0 y el 100%), y la variación entre los componentes Alcohol (A), y Propilenoglicol (PG), se hizo variando de 20 en 20% del peso restante, eliminando la proporción de Agua (entre el 0 y el 100% en peso), lo que se presenta en las tablas y las gráficas como relaciones 0-10, 2-8, 4-6, 6-4, 8-2 y 10-0, correspondiendo la relación 2-8 al 20% de Alcohol y 80% de Poliol, sobre lo restante de Agua.

Para permitir la visualización del comportamiento de la variación de peso, respecto a la composición, se elaboraron gráficas tridimensionales para cada humedad relativa (figuras 1, 2 y 3), en las cuales el eje X representa la proporción en peso de agua (%p/p), el eje Y, la proporción de alcohol (Re A-PG), y el eje Z la variación

Tabla 2. Variación de peso en función de la composición y la humedad relativa a 17.7 ± 1.0 °C

Re A-PG	%W	%A	%PG	Variación de Peso /(-mg/h.cm ²)		
				HR _{Amb}	HR1	HR2
0 - 10	0	0	100	-1.58	-1.52	-2.20
	20	0	80	-0.40	-0.81	-1.37
	40	0	60	0.22	-0.48	-1.05
	60	0	40	0.53	-0.29	-0.87
	80	0	20	0.79	-0.17	-0.77
	100	0	0	0.98	-0.06	-0.66
2 - 8	0	20	80	1.24	0.12	-0.64
	20	16	64	1.74	0.63	-0.10
	40	12	48	1.77	0.66	-0.04
	60	8	32	1.53	0.50	-0.22
	80	4	16	1.20	0.27	-0.42
	100	0	0	0.98	-0.06	-0.66
4 - 6	0	40	60	3.29	1.86	1.06
	20	32	48	3.33	1.92	1.13
	40	24	36	2.97	1.80	0.93
	60	16	24	2.35	1.35	0.50
	80	8	12	1.58	0.56	-0.13
	100	0	0	0.98	-0.66	-0.66
6 - 4	0	60	40	4.54	3.00	2.34
	20	48	32	4.34	2.92	2.10
	40	36	24	3.96	2.40	1.69
	60	24	16	2.88	1.62	1.05
	80	12	8	1.91	0.82	0.11
	100	0	0	0.98	-0.06	-0.66
8 - 2	0	80	20	5.61	4.12	3.30
	20	64	16	5.17	3.50	2.79
	40	48	12	5.00	3.19	2.34
	60	32	8	4.29	2.50	1.69
	80	16	4	2.50	1.28	0.38
	100	0	0	0.98	-0.06	-0.66
10 - 0	0	100	0	6.69	4.90	4.22
	20	80	0	6.02	4.19	3.35
	40	60	0	5.72	3.71	2.90
	60	40	0	4.87	3.18	2.19
	80	20	0	2.83	1.59	0.72
	100	0	0	0.98	-0.06	-0.66

de peso (-mg/h.cm²), experimentada por los sistemas en las condiciones de estudio. Con ánimo de facilitar aún más la visualización del comportamiento los resultados se presentan en dos tipos de gráficas cartesianas, en las cuales la variación de peso se presenta en función de la proporción de agua (figuras 4, 5 y 6), y de las relaciones alcohol-propilenoglicol (figuras 7, 8 y 9).

Puesto que la información obtenida es de utilidad en el diseño de formas farmacéuticas líquidas, específicamente en lo relacionado con la selección sistemática de vehículos, se presentan gráficas triangulares en las cuales se muestran curvas isométricas de variación de peso las que delimitan zonas de composición según la estabilidad del sistema, como se ha hecho con otras propiedades fisicoquímicas en trabajos anteriores (4, 10, 11). Estas gráficas triangulares corresponden a los comportamientos obtenidos en Humedad Relativa del 49.0% en cámara cerrada (figura 10), y al ambiente en cámara abierta (figura 11) figuras en la siguiente página.

Efecto de la proporción de agua

En las figura 4, 5 y 6 se puede observar que al aumentar la proporción de agua dentro de la mezcla, manteniendo constante la relación alcohol-propilenoglicol, disminuye la variación de peso cuando hay pérdida en el sistema, lo cual se cumple para las relaciones 2-8, 4-6 y superiores; esto también ocurre cuando hay ganancia, lo que se manifiesta en todo el sistema binario agua-propilenoglicol. Los gráficos presentan una tendencia polinómica de tercer orden, con coeficientes de correlación cercanos a la unidad.

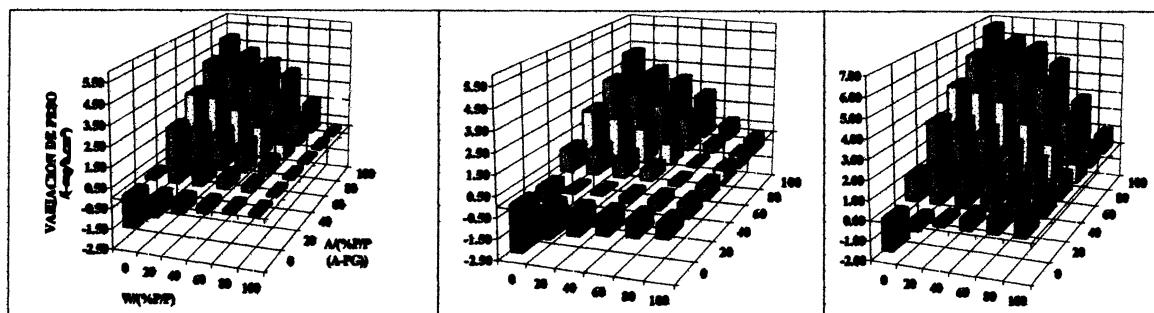
Efecto de la proporción Alcohol-Propilenoglicol

En las figuras 7, 8 y 9 se observa que al aumentar la proporción de alcohol, manteniendo la proporción de agua en el sistema, aumenta la variación de peso, y en este caso por evaporación. Los gráficos presentan de manera similar al caso anterior una tendencia polinómica de tercer orden, con coeficientes de correlación también cercanos a la unidad.

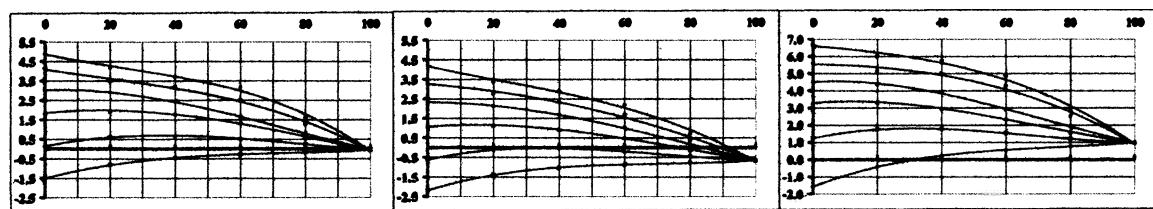
Efecto de la humedad relativa

Se puede observar que la evaporación en cámara cerrada es mayor en humedad relativa del 49.0% que al 86.0%, lo cual como se vio anteriormente es característico de mezclas con mayor contenido de alcohol; en cambio cuando se presenta ganancia de peso en el sistema, esta es mayor en humedad relativa de 86.0% que al 49.0%, principalmente en los sistemas binarios agua-propilenoglicol con alta proporción del poliol.

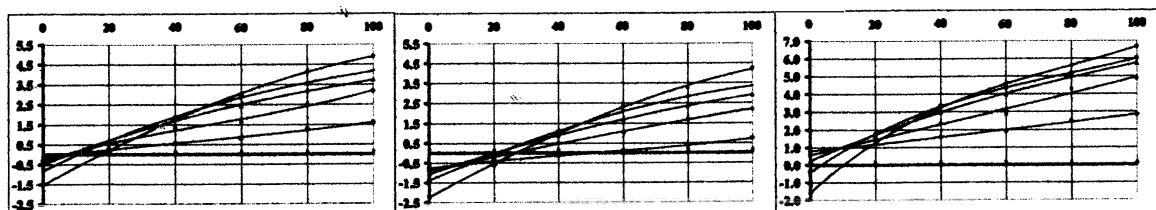
En cámara abierta al ambiente el comportamiento obtenido es muy similar al encontrado en los sistemas expuestos a condiciones de cámara cerrada, principalmente al 49.0%, con la salvedad, de que los fenómenos presentados son más pronunciados, lo cual está de acuerdo con



Figuras 1, 2, 3. Variación de peso en función de la composición. Fig. 1: HR 49.0%. Fig 2: HR 86.0%. Fig 3: HRamb 58.1%. Temperatura 17.7 ± 1.0 °C.



Figuras 4, 5, 6. Variación de peso en función de la proporción de agua. Fig 4: HR 49.0%. Fig 5: HR 86.0%. Fig 6: HRamb 58.1%. Temperatura 17.7 ± 1.0 °C.



Figuras 7, 8 y 9. Variación de peso en función de la proporción de alcohol. Fig. 7: HR 49.0%. Fig. 8: HR 86.0%. Fig. 9: HRamb 58.1%. Temperatura 17.7 ± 1.0 °C.

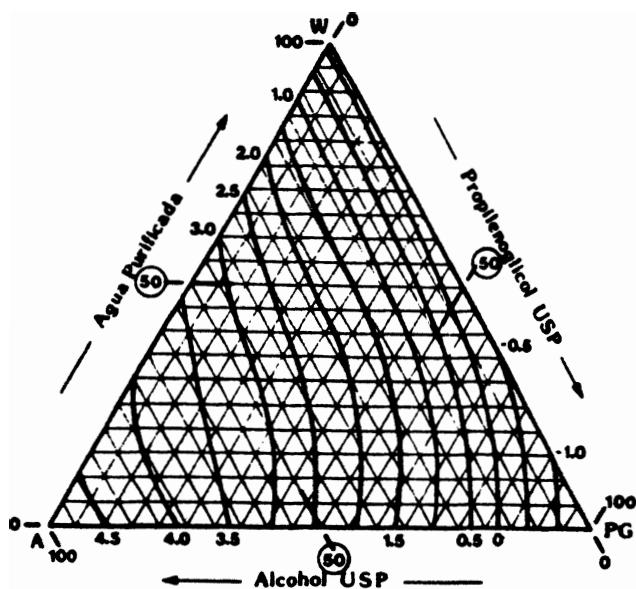


Figura 10. Variación de peso en función de la composición. HR $49.0 \pm 2.3\%$. Temp. $17.7 \pm 1.0^\circ\text{C}$.

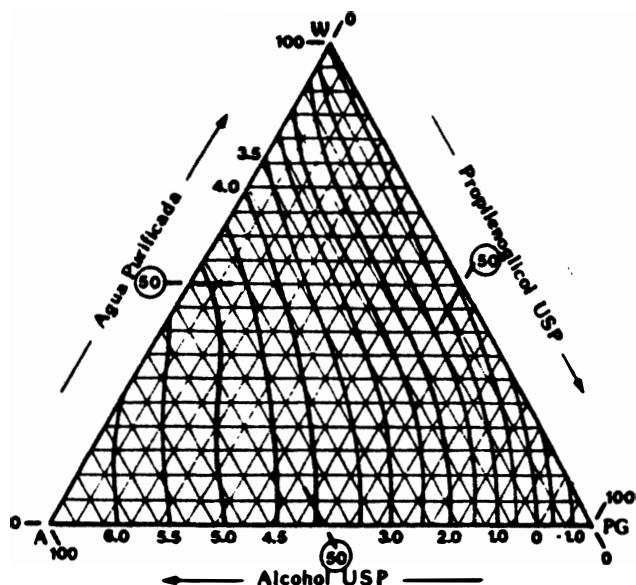


Figura 11. Variación de peso en función de la composición. HRamb $58.1 \pm 3.8\%$. Temp. $17.7 \pm 1.0^\circ\text{C}$.

lo mencionado en un artículo anterior (5), principalmente si se trata del fenómeno de evaporación, lo cual es debido al hecho de que en cámara abierta se presentan corrientes de aire.

Como situación anómala se tiene el agua pura, que en cámara cerrada aumenta de peso mientras que en cambio en ambiente abierto pierde peso por evaporación.

Agradecimientos

De manera especial agradecemos al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por facilitar las instalaciones y los equipos empleados.

BIBLIOGRAFIA

1. J. B. Wilkinson, R. J. Moore, "Cosmetología de Harry". Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid, España. 1990. pp. 711-718.
2. L. López, J. Ramírez, *Determinación de algunas constantes fisicoquímicas en vehículos solventes acuomiscibles de uso farmacéutico. Parte I. Sistemas binarios acuosos*. Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional. (1982). pp. 85-88, 97-99.
3. M. Bocanegra, H. Hernández, *Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes binarios. Parte II. Sistemas acuomiscibles no acuosos*. Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional. (1985). pp. 110-13.
4. J. Dávila, H. Romero, *Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes de uso farmacéutico. Parte III. Sistemas Jarabe USP - Alcohol USP - Agua y Sorbitol USP - Alcohol USP - Agua*. Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional. (1986). pp. 22, 73-77, 94.
5. F. Jiménez, F. Martínez. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* 25, 60 (1996).
6. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP 23 - NF 18. The United States Pharmacopeial Convention. Easton. USA. 1995.
7. S. Budavari, M. J. O'Neil, A. Smith, P. E. Heckelman, "THE MERCK INDEX, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals", 11th edition, Merck & Co., Inc. Rahway, N. J., U.S.A. 1989.
8. D. R. Lide, "CRC, Handbook of Chemistry and Physics". 72th edition. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida. 1991. pp E-42.

9. L. S. Arroyo, O. A. Cerquera. *Efecto de la humedad relativa sobre la estabilidad física de vehículos disolventes de uso farmacéutico. Sistemas agua-alcohol-poliol.* Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional. (1997).
10. F. Jiménez, F. Martínez. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* **24**, 19 (1995).
11. J. T. Carstensen, en “Preformulation: Modern Pharmaceutics”. Ed. by G.S. Banker, C.T. Rhodes. Third edition. Marcel Dekker, Inc. New York, U.S.A. 1996. pp. 213, 214, 217-218.