

# ***EFEECTO DE LA HUMEDAD RELATIVA SOBRE LA ESTABILIDAD FISICA DE ALGUNOS SISTEMAS TERNARIOS UTILIZADOS EN EL DISEÑO DE FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS DE ADMINISTRACION PERORAL***

\* Fernando Jiménez Muñoz  
\* Fleming Martínez Rodríguez

## ***RESUMEN***

Debido a la susceptibilidad a la evaporación presentada por las soluciones hidroalcohólicas edulcoradas de administración peroral como consecuencia de las condiciones ambientales a las cuales se les expongan, en este artículo se recopila el comportamiento de algunas composiciones representativas de los sistemas ternarios constituidos por Agua Destilada:Alcohol USP:Jarabe USP y Agua Destilada:Alcohol USP:Sorbitol USP, frente a ambientes de humedad relativa de 32, 79 y 93%, determinados a 20°C en cámara cerrada.

La estabilidad de las mezclas se determinó en función de la pérdida de peso presentado por las distintas mezclas y en todos los casos, se encontró mayor grado de evaporación cuando los sistemas se sometieron a una humedad relativa del 32% en comparación a las otras dos condiciones ambientales. El grado de evaporación aumentó linealmente con el incremento en la proporción de alcohol y disminuyó linealmente con el aumento en la proporción de agua en el sistema. No se encontró diferencia significativa en el comportamiento frente a los ambientes evaluados, si en la composición se reemplaza Jarabe USP por Sorbitol USP.

## ***SUMMARY***

Owing to the propensity of hydroalcoholic solutions to evaporation in front to ambiental conditions, in this paper a study over the behavior of differents ternary mixtures of water : Alcohol USP: Syrup USP and Water's: Alcohol USP:Sorbitol USP in front to 32, 79 and 93% relative humidities, determined to 20°C in closed chamber is presented.

Universidad Nacional de Colombia.  
Facultad de Ciencias.  
Departamento de Farmacia.  
A. A. 14490.  
Santafé de Bogotá D. C.

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 32% relative humidity, comparatively to others conditions. The evaporation increase linearly with the alcohol's proportion and decrease with the water's proportion in the system. No significative difference in the behavior, was encountered if the syrup and the sorbitol were interchanged.

## **INTRODUCCIÓN:**

Una solución hidroalcohólica edulcorada, constituye uno de los vehículos más versátiles para el desarrollo de SENF líquidos homogéneos de administración peroral debido a sus propiedades fisicoquímicas tales como su capacidad disolvente, polaridad, viscosidad, tensión superficial, entre otras; sin embargo, existe el inconveniente de su tendencia a la evaporación como consecuencia de las condiciones ambientales en la cual se encuentre, la frecuencia del contacto con el entorno y el área de exposición durante el proceso de producción, factores que inciden sobre la estabilidad física del medicamento y la concentración del fármaco en el sistema de entrega. (1, 2, 3, 4).

La temperatura y la humedad relativa constituyen las dos condiciones ambientales de mayor incidencia en la estabilidad física de vehículos; con el aumento de la temperatura se incrementa la presión de vapor de los líquidos, - en este caso alcohol y agua - y en consecuencia aumenta la velocidad de evaporación; adicionalmente, la humedad relativa y en particular la presión de vapor del agua contenida en el ambiente en contacto íntimo con el vehículo, afecta la intensidad y la velocidad de evaporación del producto farmacéutico, en función de la tendencia al equilibrio entre las presiones de vapor ambiente-medicamento. (5, 6, 7).

En el caso de medicamentos de dosis múltiple, el producto puede estar en contacto con su medio ambiente en dos momentos claramente definidos: durante el proceso de elaboración del vehículo, etapa que incluye la incorporación de activos y auxiliares, el ajuste de peso

o de volumen y el ulterior envasado y cierre de recipientes, operaciones que se realizan - salvo muy contadas excepciones - bajo una total exposición al medio ambiente de las áreas de producción; el otro contacto inevitable ocurre durante la manipulación del medicamento por parte del paciente ya que la dosificación trae consigo un número significativo de recambios de la cámara en el recipiente y con ello, se modifica la composición del microambiente en contacto con el producto (8).

Durante la fase de desarrollo de un nuevo producto, en múltiples ocasiones la búsqueda de una solución al problema de inestabilidad física se lleva a cabo mediante el análisis de los factores ambientales sobre un reducido número de posibles vehículos; esto implica que para una composición particular, se encuentre la mejor posibilidad pero su resultado no es aplicable a otros productos con cambios en la composición. Si por el contrario, como alternativa para la solución del problema la información se obtiene de manera sistematizada incluyendo un gran número de composiciones posibles, el resultado constituirá una estrategia para el diseño racional de medicamentos por cuanto conforma un sistema de información sobre la propiedad en estudio.

En esta última dirección, con el fin de diseñar de manera sistemática vehículos disolventes que mantengan su estabilidad física frente a las condiciones ambientales, en éste artículo se presenta un análisis del comportamiento de diferentes composiciones de los sistemas ternarios agua:alcohol:jarabe y agua:alcohol:sorbitol frente a la exposición a tres diferentes condiciones de humedad relativa (32, 79 y 93% y  $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .)

## **PARTE EXPERIMENTAL:**

**Materiales:** Alcohol Etílico USP, Licorera de Cundinamarca. Sorbitol USP, Atlas. Jarabe Simple USP, Laboratorio de Farmacia Industrial, Departamento de Farmacia. Agua Destilada, Laboratorio de Farmacia Industrial, Departamento de Farmacia.

**Equipos:** Balanza Mettler P-1200. Balanza analítica, Mettler H-15. Baño de agua con control de temperatura, Blue M. Electric Company. Higrómetro con registro de humedad y temperatura, Termómetro Eintauchiofe-76 MM, Vibrador mecánico THYS II Shuttel Frecuens.

## Métodos:

### Preparación de las muestras de estudio:

Para el estudio del comportamiento de la estabilidad física frente a las condiciones ambientales, las muestras correspondientes a las diferentes composiciones de los sistemas ternarios en evaluación,

se depositaron en frascos viales de vidrio tipo I de 50 mL los cuales fueron cerrados con tapón y agrafe; las muestras se agitaron durante 20 minutos en el vibrador mecánico Thys II a una intensidad de 2 en la escala del aparato y luego se colocaron en un baño con control de temperatura a  $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , durante 1 hora; transcurrido este tiempo, se tomaron de cada frasco las alícuotas respectivas las cuales se sometieron a exposición frente a las diferentes condiciones de humedad relativa en cámaras cerradas.

Para tal fin, se utilizaron desecadores de vidrio de 12 cm de altura y 30 cm de diámetro, en los cuales se les colocaron soluciones acuosas sobresaturadas con los solutos mencionados a continuación, con el fin de obtener la humedad relativa indicada. (9, 10).

Agente para la sobresaturación	Humedad Relativa (%) ( $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ )
$\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$	93.0
$\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	32.3
$\text{NH}_4\text{Cl}$	79.0

Para la exposición de las mezclas frente a las diferentes condiciones ambientales, se utilizaron recipientes de material plástico con un área de  $1.90 \pm 0.003 \text{ cm}^2$ , provistos de tapa hermética para controlar así el tiempo de contacto y en cada uno de ellos se colocaron alrededor de 5 g exactamente pesados del sistema en estudio; las muestras se expusieron durante 24 horas bajo las condiciones de humedad especificadas y por último, se pesaron nuevamente las muestras, la variación observada se expresó como:

$$\text{Ps} = \frac{\% \text{ Variación de peso}}{\text{hora} * \text{cm}^2}$$

Como prueba de desafío a la estabilidad física de los productos, se consideró suficiente un tiempo de exposición de 24 horas como condición ambiental extrema. Si bien en los medicamentos esta condición es poco probable, por antecedentes experimentales se había encontrado una relación proporcional entre la variación de peso y el tiempo, durante las primeras 24 horas de contacto (11, 12, 13).

## PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

La información obtenida se recopila en la Tabla 1, la cual contiene la proporción de agua presente en el sistema (W, expresada como % p/p), la proporción de la respectiva mezcla binaria alcohol:jarabe o

alcohol:sorbitol (A:J o A:S como %p/p), la relación existente entre los componentes de la mezcla binaria (Re como vehículo edulcorado (X) a Alcohol (A)) y la variación de peso experimentada por el sistema ternario (Ps expresada como: % Variación de peso/hora\*cm<sup>2</sup>), a causa de su exposición a un ambiente de humedad relativa del 32, 79 y 93 % respectivamente (14).

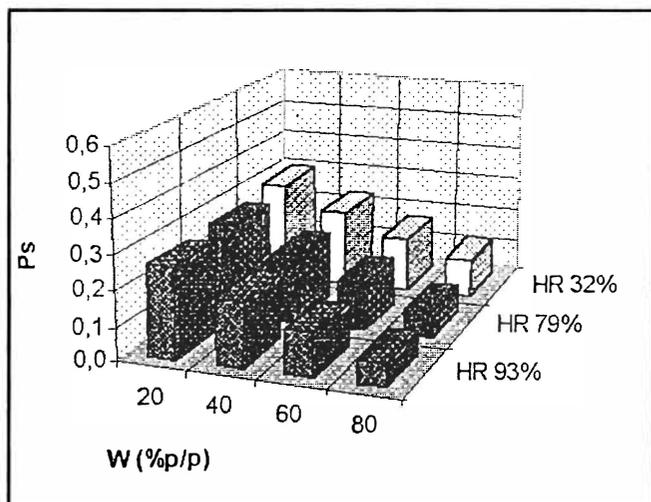
### TABLA 1.

Porcentaje de variación de peso por exposición a diferentes condiciones de humedad relativa para los sistemas Agua : Alcohol USP : Jarabe USP y Agua : Alcohol USP : Sorbitol USP, 20.0 ± 0.5°C.								
W (%p/p)	X:A (%p/p)	Re (X:A)	Ps: Variación %p/p / hora*cm <sup>2</sup>					
			HR: 32%		HR: 79%		HR: 93%	
			J : A	S : A	J : A	S : A	J : A	S : A
20,00	80,00	6:2	0,298	0,315	0,269	0,282	0,260	0,274
40,00	60,00		0,226	0,231	0,199	0,197	0,186	0,189
60,00	40,00		0,163	0,162	0,135	0,128	0,122	0,118
80,00	20,00		0,113	0,100	0,075	0,070	0,065	0,060
20,00	80,00	4:4	0,424	0,422	0,395	0,395	0,388	0,385
40,00	60,00		0,337	0,333	0,305	0,309	0,299	0,296
60,00	40,00		0,243	0,230	0,206	0,202	0,200	0,194
80,00	20,00		0,150	0,140	0,118	0,115	0,110	0,104
20,00	80,00	2:6	0,535	0,545	0,503	0,520	0,495	0,513
40,00	60,00		0,420	0,420	0,380	0,395	0,375	0,385
60,00	40,00		0,303	0,293	0,266	0,267	0,263	0,259
80,00	20,00		0,185	0,171	0,146	0,143	0,140	0,132

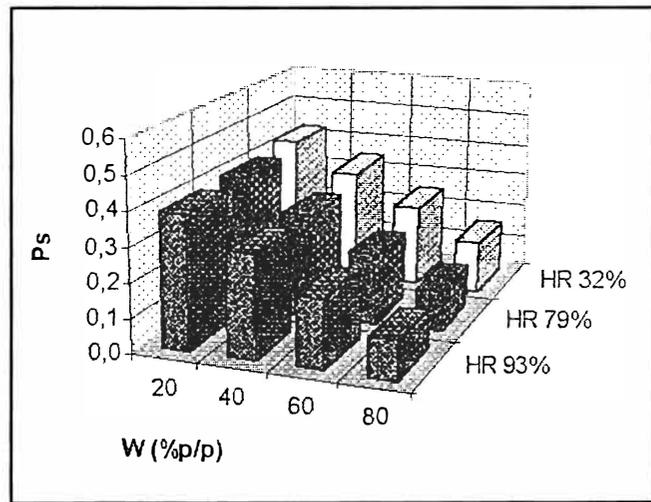
X = Jarabe USP (J) ó Sorbitol USP (S).

Las figuras 1 y 2, construidas con los datos de la tabla 1 para los sistemas W:A:J y W:A:S respectivamente, muestran tanto la pérdida de peso en porcentaje por unidad de tiempo (horas) y área (cm<sup>2</sup>) de exposición en función de la composición de la mezcla, como la humedad relativa del ambiente al cual se

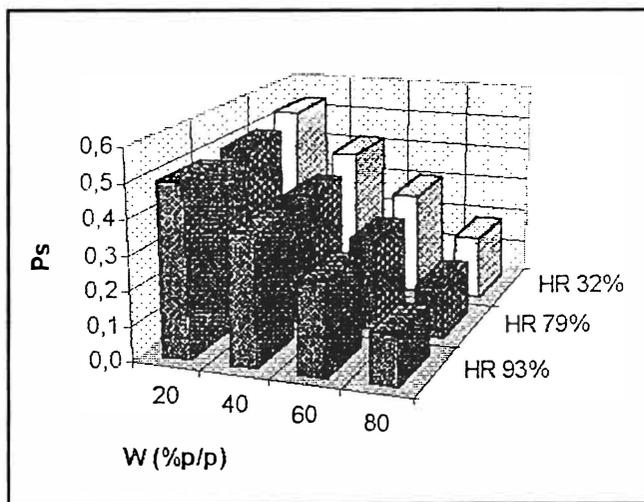
sometieron. Para ambos sistemas, y composiciones similares, se encontró pérdida por evaporación y el efecto es más intenso en ambientes de baja humedad relativa (32%), fenómeno explicable si se consideran los equilibrios entre las presiones de vapor del vehículo y del medio ambiente.



**Re (6:2)**



**Re (4:4)**



**Re (2:6)**

Figura 1. Variación de peso experimentada por el sistema Agua : Alcohol USP : Jarabe USP (W:A:J), en función de la composición y la humedad relativa a  $20.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .

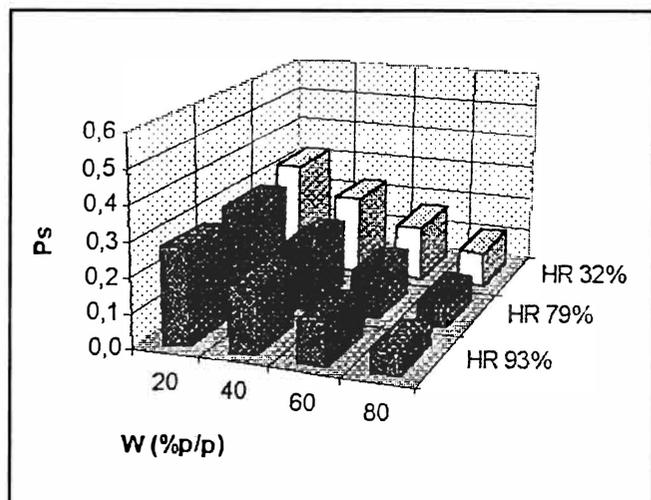
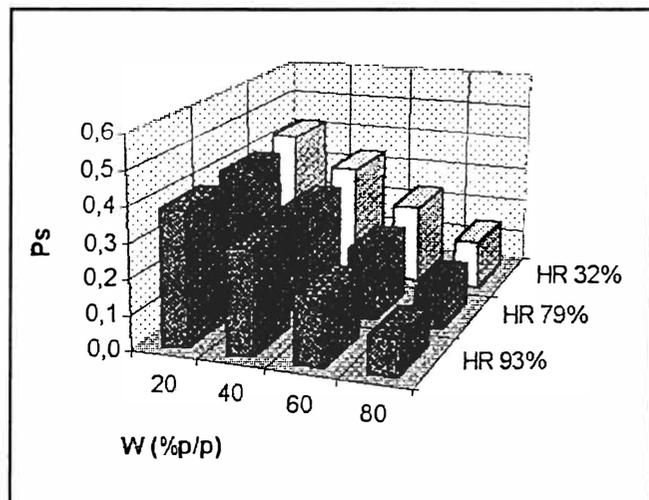
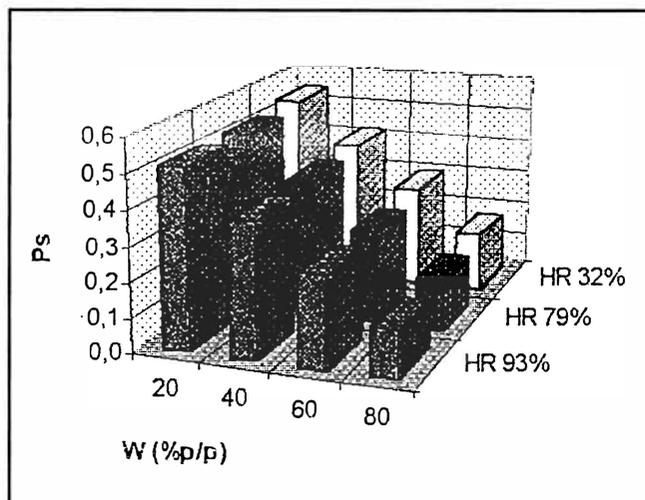
*Re* (6:2)*Re* (4:4)*Re* (2:6)

Figura 2. Variación de peso experimentada por el sistema Agua : Alcohol USP : Sorbitol USP (W:A:S), en función de la composición y la humedad relativa a  $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

Ante la aparente proporcionalidad de pérdida de peso por evaporación en relación a la humedad relativa del medio ambiente de exposición, con los resultados obtenidos para los sistemas W:A:J y W:A:S frente a una humedad relativa del 32%, se construyeron las figuras 3a y 3b, en la cuales se observa un comportamiento lineal con una excelente correlación. Al repetir el procedimiento para todas las

condiciones de humedad relativa estudiadas y todas las composiciones del sistema ternario, el comportamiento lineal fue reproducible lo cual indica que para un tiempo de exposición menor de 24 horas la velocidad de evaporación se puede considerar constante para cada uno de los ambientes y cada una de las composiciones estudiadas.

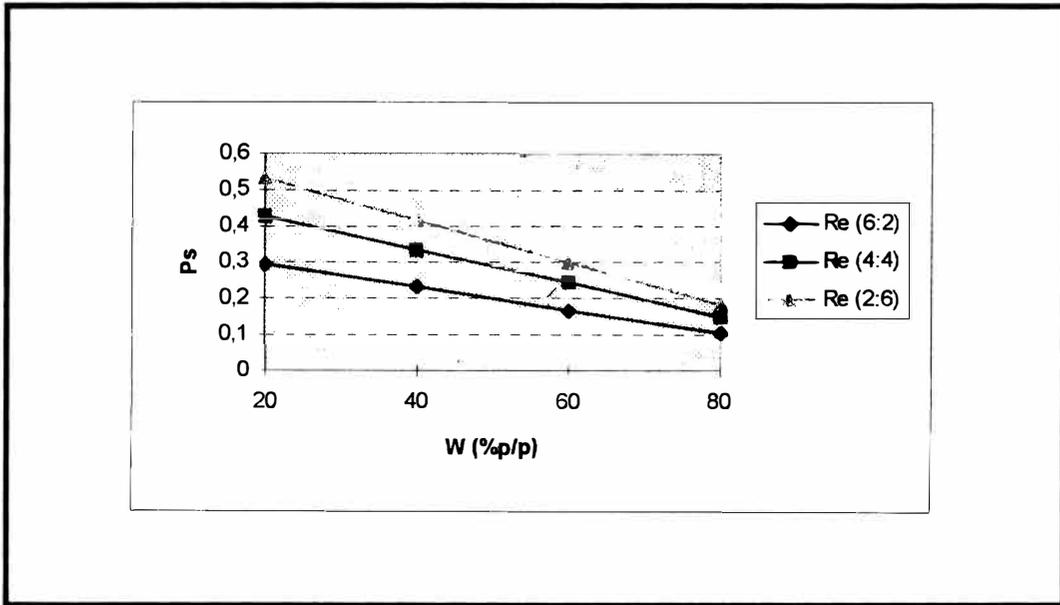


Figura 3a. Porcentaje de variación de peso por exposición al ambiente para el sistema Agua : Alcohol USP : Jarabe USP (W:A:J), en función de la proporción de agua en humedad relativa del 32% a  $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

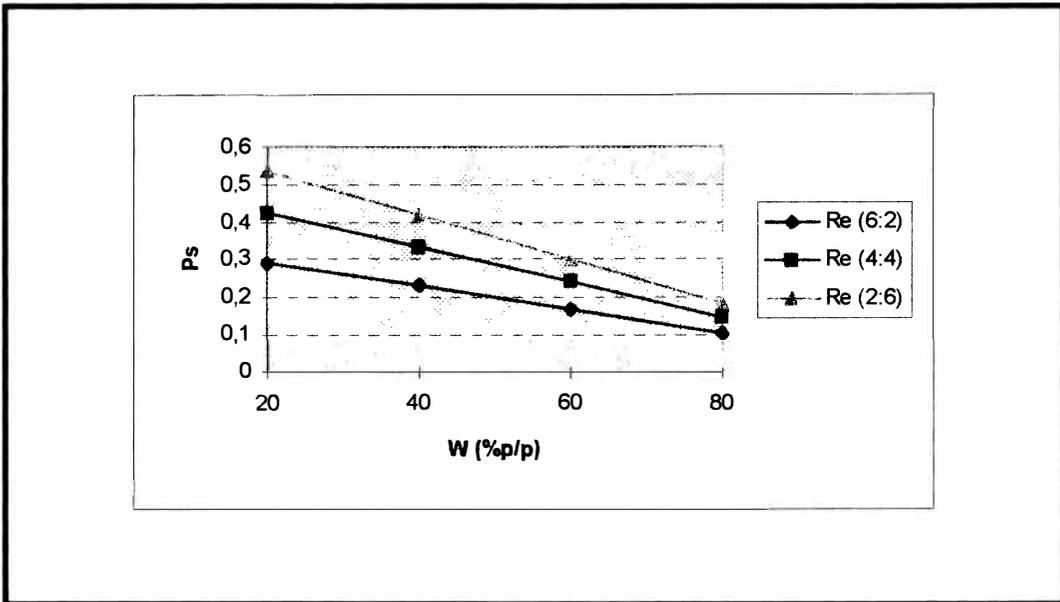


Figura 3b. Porcentaje de variación de peso por exposición al ambiente para el sistema Agua : Alcohol USP : Sorbitol USP (W:A:S), en función de la proporción de agua en humedad relativa del 32% a  $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

Cuando en un grupo de mezclas ternarias la relación (Re) se mantiene constante, sufren una pérdida mas significativa, aquellos sistemas en los cuales la proporción de alcohol es mayor respecto a la mezcla total, es decir, cuando disminuye la cantidad de agua en la misma, tal como

se observa en las figuras 4a y 4b. Igualmente, se presenta mayor pérdida cuando en la relación (Re) predomina el alcohol sobre el jarabe o sobre el sorbitol respectivamente.

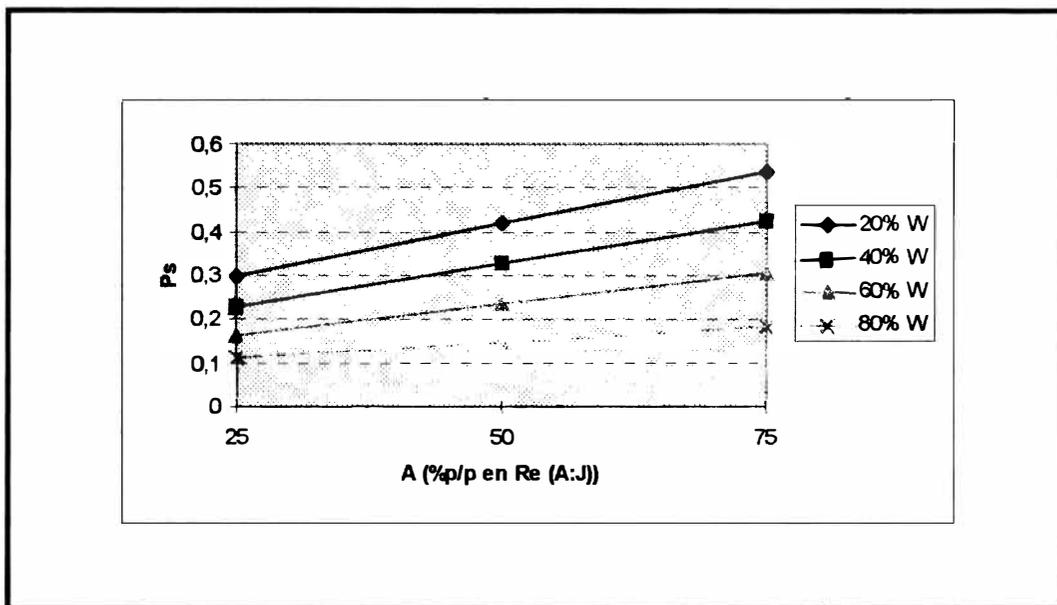


Figura 4a. Porcentaje de variación de peso por exposición al ambiente para el sistema Agua : Alcohol USP : Jarabe USP (W:A:J), en función de la proporción de alcohol en humedad relativa del 32% a 20.0 ± 0.5°C.

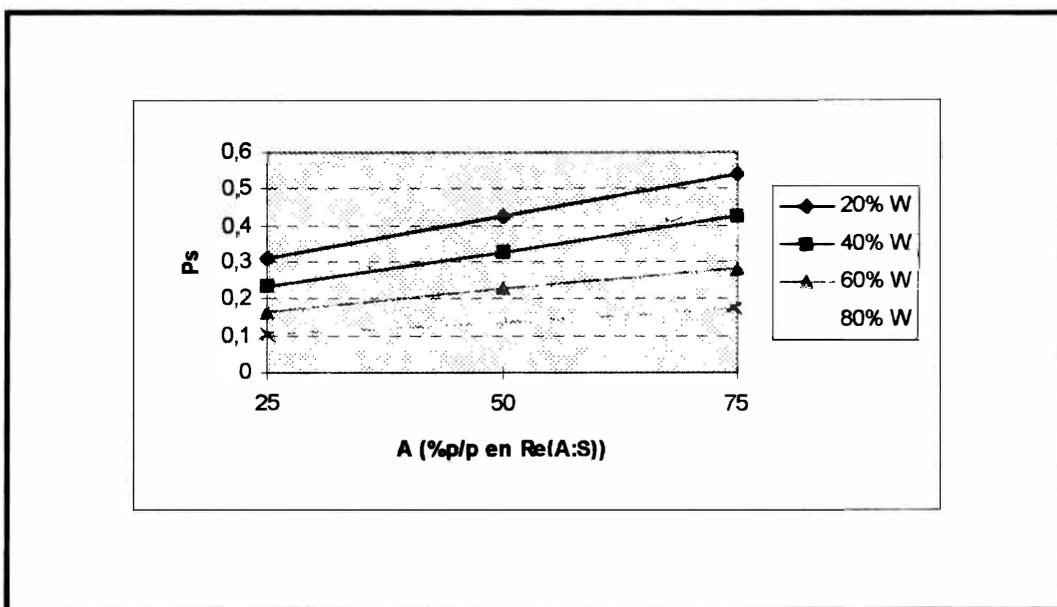


Figura 4b. Porcentaje de variación de peso por exposición al ambiente para el sistema Agua : Alcohol USP : Sorbitol USP (W:A:S), en función de la proporción de alcohol en humedad relativa del 32% a 20.0 ± 0.5°C.

La información obtenida puede representarse en forma de diagramas triangulares en los cuales se indiquen las líneas de porcentaje de pérdida de peso en función de la composición, lo cual permite delimitar aquellas composiciones que exhiben un comportamiento similar en cuanto a su estabilidad física frente a las condiciones ambientales. Así, las figuras 5 y 6 presentan el

comportamiento de los sistemas W:A:J y W:A:S expuestos a humedad relativa del 32% y temperatura de  $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$  respectivamente (15). Se incluyen en los diagramas, las regiones de inmiscibilidad a causa de la separación del azúcar o el sorbitol por el efecto de la presencia de alcohol, construidas con base en la información proveniente de trabajos anteriores. (13).

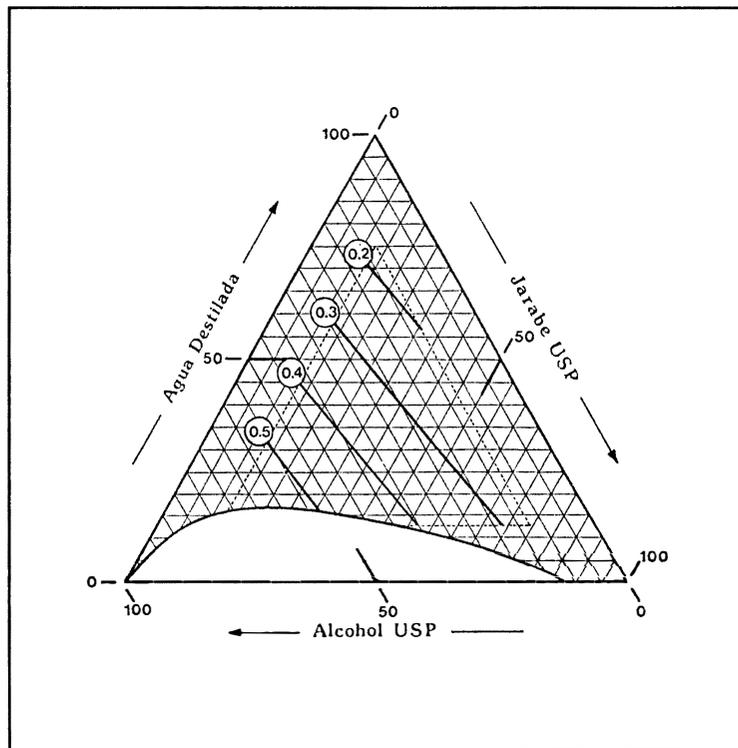


Figura 5. Porcentaje de variación de peso por exposición al ambiente para el sistema Agua : Alcohol USP : Jarabe USP (W:A:J), en función de la composición en humedad relativa del 32% a  $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ .

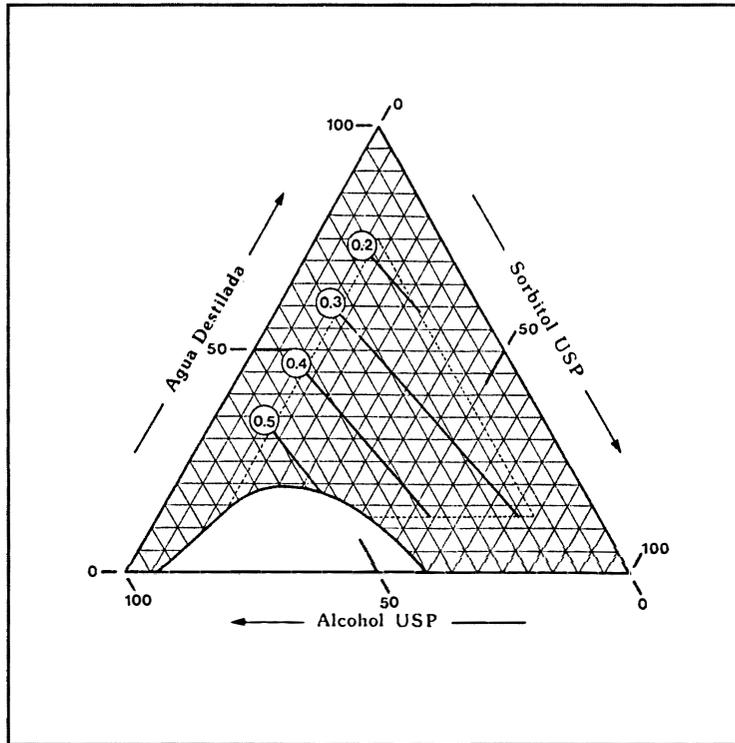


Figura 6. Porcentaje de variación de peso por exposición al ambiente para el sistema Agua : Alcohol USP : Sorbitol USP (W:A:S), en función de la composición en humedad relativa del 32% a  $20.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ .

## CONCLUSIONES:

De acuerdo a los resultados obtenidos para los sistemas ternarios estudiados, los dos sistemas presentan comportamientos similares en su estabilidad física frente al medio ambiente y esto implica que un cambio de Jarabe USP por Sorbitol USP o viceversa, no tendría incidencia significativa en el comportamiento de la estabilidad física del vehículo.

Si bien el experimento se realizó bajo condiciones de cámara cerrada, los resultados obtenidos constituyen

un indicativo de los procesos que pueden ocurrir - con mayor intensidad - en sistemas abiertos como los que se presentan en los procesos de producción en la industria farmacéutica, y suministran una orientación sobre las recomendaciones de manipulación de mezclas con alto contenido alcohólico, las cuales deben someterse a condiciones de mínima exposición frente a la humedad ambiental para prevenir con esto las pérdidas por evaporación.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) J. C. BOYLAN, en "Liquids: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3rd edition. Ed. por L. Lachman, H. A. Lieberman y J. L. Kanig, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986. pp 460-62.
- 2) J. G. NAIRN, en "Soluciones, emulsiones, suspensiones y extractivos: Remington Farmacia", 17a edición. Ed. por A. R. Gennaro, Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1987. pp 2037-38.
- 3) H. C. ANSEL, N. G. POPOVICH "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems". 5th edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 1990. pp 218-20.
- 4) J. T. CARSTENSEN, "Drug stability, principles and practices". Marcel Dekker, Inc. New York. 1990. pp 338-40, 346.
- 5) A. MARTIN, P. BUSTAMANTE, A. H. C. CHUN, "Physical Pharmacy, physical chemical principles in the pharmaceutical sciences", 4th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993. pp 28, 29.
- 6) R. M. FELDER, R. W. ROUSSEAU, "Principios básicos de los procesos químicos". Editorial El Manual moderno. México D. F. 1981. pp 230-44.
- 7) J. T. CARSTENSEN, "Theory of pharmaceutical systems", Vol I. General principles. Academic Press. New York. 1972. pp 76-82
- 8) C. JEANNIN, A. MANGEOT, A. VERRAIN, "Ingeniería Farmacéutica." Editorial El Manual Moderno. México D. F. 1986.
- 9) The United States Pharmacopeia. USP 23 - NF 18. The United States Pharmacopeial Convention. Easton. USA. 1995.
- 10) D. R. LIDE, "CRC, Handbook of Chemistry and Physics". 72th edition. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida. 1991. pp E-42
- 11) L. LOPEZ, J. RAMIREZ, Determinación de algunas constantes fisicoquímicas en vehículos solventes acuosos de uso farmacéutico. Parte I. Sistemas binarios acuosos. Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional. (1982). pp 85-88, 97-99.
- 12) M. BOCANEGRA, H. HERNANDEZ, Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes binarios. Parte II. Sistemas acuosos no acuosos. Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional. (1985). pp 110-13
- 13) J. DAVILA, 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.
- 14) F. JIMENEZ, D. CARREÑO, F. MARTINEZ. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* 21, 43 (1993).
- 15) F. JIMENEZ, F. MARTINEZ. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* 24, 19 (1995).