

Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico. Parte I. Índice de refracción y constantes dieléctrica aparente.

Fernando Jiménez Muñoz¹
Daniel Carreño Cifuentes
Fleming Martínez Rodríguez

RESUMEN

Con el fin de sistematizar la información sobre propiedades fisicoquímicas de vehículos farmacéuticos, se determinó el índice de refracción de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico, formadas por agua purificada, alcohol USP, propilenglicol NF, Glicerina USP y polietilenglicol 400NF. Además se calculó la constante dieléctrica aparente de estas mezclas, usando un modelo matemático que involucra el índice de refracción de las mismas. Los resultados se presentan en forma de gráficas cartesianas y triangulares.

SUMMARY

With the purpose of compiling and organizing the information of physicochemical properties of pharmaceutical carriers, the refraction index of ternary mixtures from pharmaceutical use was assayed. Also the aparent dielectric constant was calculated by means of a mathematical model which employs the refraction index. The outcomes were presented as cartesians graphics and triangles.

INTRODUCCION

Dentro del diseño y elaboración de medicamentos convergen una serie de conocimientos y métodos que permiten la optimización de los diferentes pasos que intervienen en dichos procesos. La primera fase consiste en la búsqueda, compilación, análisis y adaptación de la información concerniente al objetivo propuesto.

En el diseño de medicamentos es primordial disponer de la mayor cantidad de información posible sobre el agente tera-

péutico (fármaco) y de los auxiliares de formulación, así como del vehículo o SENF.

Como objetivo muy especial, en las ciencias farmacéuticas, se busca hacer más racional y metódico el diseño de medicamentos, para lo cual se investigan las propiedades físicas, químicas y biológicas de los diversos materiales que intervienen en la formulación de productos farmacéuticos.

Como caso especial, en el diseño de formas farmacéuticas líquidas, adquieren una importancia singular ciertas propiedades fisicoquímicas comunes a todos los líquidos, tales como: densidad, constante dieléctrica, viscosidad, tensión superficial, índice de refracción, conductividad eléctrica y otras, las cuales presentan implicaciones directas o indirectas en factores como solubilidad, estabilidad, fluidez, etc, y otros como la presentación del producto terminado, así como transporte, mezclado y otras operaciones que se presentan a nivel tecnológico.

Los cosolventes son solventes orgánicos miscibles con agua, que se utilizan en formulaciones líquidas para incrementar la solubilidad y/o la estabilidad química de los fármacos en solución. La cosolvenencia entonces, se refiere a la metodología para utilizar cosolventes en los propósitos mencionados (1).

Las principales ventajas de la cosolvenencia incluyen no solo el gran potencial en el incremento de la solubilidad de fármacos, si no también su relativa simplicidad.

Los primeros trabajos de formulación utilizando cosolvenencia, como método para incrementar la solubilización de fármacos implicaron un enfoque estrictamente empírico para escoger el tipo y cantidad de cosolvente.

Un avance sobre el enfoque puramente empírico, fue la introducción de métodos de aligación que podían ser utilizados para vehículos reformulados basados en formulación experimental o datos de solubilidad. Moore (2) informó un método para reformulación de vehículos líquidos, utilizando la constante dieléctrica aproximada (ϵ) de las mezclas y los solventes puros.

¹ Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. Apdo. Aéreo 14490. Santafé de Bogotá. Colombia

Con este método los valores calculados para la composición del vehículo son aproximados y la composición final del cosolvente, puede necesitar una ligera modificación a fin de obtener una solución físicamente estable. Este comportamiento se debe probablemente a las desviaciones respecto a la idealidad, que se presentan en la mezcla de solventes con diferentes características de enlace y estructura química (1).

Sorby y colaboradores (3,4), observaron que el valor de la constante dieléctrica obtenido a partir de la sumatoria del producto entre la constante dieléctrica y la fracción en peso de los cosolventes, se desvía del determinado experimentalmente, cuando se hace el cálculo de RDA (Requerimiento dieléctrico aproximado).

Buscando una mejor aproximación de los valores calculados de la constante dieléctrica con respecto a los valores experimentales, Jiménez, López y Ramírez (5) propusieron un modelo matemático que permite el cálculo de la constante dieléctrica aparente, en función del índice de refracción de la mezcla y de los solventes puros.

La mayoría de formulaciones líquidas pueden incluir cosolventes como componente del vehículo. Muchas preparaciones para administración oral, parenteral, ótica y dérmica han incluido cosolventes.

El uso de cosolventes en preparaciones parenterales de pequeño volumen, es tal vez más crítico que para preparaciones orales. Esto se debe al limitado volumen de solución que puede ser administrado en una inyección simple, así la dosis de fármaco requerida debe ser incorporada en 1 o 2 ml de solución.

Los cosolventes más comúnmente usados incluyen etanol, propilenglicol, glicerina, PEG 400 y algunas veces dimetilacetamida (1).

Una alternativa más racional se encamina a la obtención, recopilación y sistematización de información necesaria, que permita reducir la incertidumbre que implica los numerosos ensayos a nivel de laboratorio. Por lo tanto, puede lograrse así el diseño lógico y coherente de medicamentos.

Con esta información básica es posible la preselección teórica de mezclas solventes cuyas composiciones se ajustan a las necesidades que surgen durante el diseño de una forma farmacéutica líquida; como ejemplo se pueden citar, las restricciones que se presentan por el valor de la magnitud de las propiedades fisicoquímicas, las limitaciones impuestas por la tecnología, la forma de presentación, la solubilidad, la estabilidad y las características organolépticas del producto final.

Para cumplir con este objetivo, dentro de la línea de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, López y Ramírez (6) evaluaron los sistemas acuomiscibles binarios acuosos. Bocanegra y Hernández (7) desarrollaron los sistemas binarios acuomiscibles no acuosos y Dávila y Romero (8) estudiaron los sistemas ternarios Agua-Alcohol-Jarabe y Agua-Alcohol-Sorbitol respectivamente.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales:

Debido a que se necesita información sobre los sistemas solventes que se emplean frecuentemente en la formulación farmacéutica, los materiales utilizados en este estudio son de la calidad disponible comercialmente y sus características se listan en la tabla 1.

Tabla 1. Propiedades Físicas de los Materiales Utilizados

Material	Índice de Refracción $n_D \pm 0.0005$	Densidad $D \pm 0.001$ g/ml $20 \pm 0.5^\circ\text{C}$	Contenido de Humedad %p/p
Agua purificada	1.3330	0.998	—
Etanol USP	1.3639	0.808	—
Propilenglicol NF	1.4326	1.037	—
PEG 400 NF	1.4665	1.127	—
Glicerina USP	1.4712	1.258	1.0

El índice de refracción se determinó utilizando un refractómetro Abbe con sistema de recirculación de agua y control de temperatura; la medida se realizó a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ siguiendo el procedimiento referenciado en la determinación del índice de refracción.

El contenido de humedad se determinó utilizando el procedimiento de Karl-Fisher (9).

Equipos.

Los equipos utilizados durante el desarrollo experimental fueron:

Balanza analítica: Mettler H-15.No.118866.Sensibilidad 0.1 mg.

Balanza de densidad: Mettler P1200.No.355537.Sensibilidad 10 mg.

Baño de agua con control de temperatura: Blue M. Electric. Termostato: Escala 0 a $60.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Capacidad 50 litros.

Bombas para recirculación de agua.

Refractómetro: Abbe. Escala mínima 0.0005. Termómetro: -10 a 50°C.

Procedimiento:

Preparación de las muestras de prueba:

Los sistemas para estudio en el presente trabajo, se recopilan en la tabla 2 y para cada componente se utilizó una sigla de referencia así:

W : Agua purificada A : Alcohol USP
 PG : Propilenglicol NF PEG : Polietilenglicol 400NF
 G : Glicerina USP

Los sistemas ternarios fueron elaborados siguiendo la secuencia reportada por Dávila y Romero (8). Para una mayor confiabilidad de los resultados, las muestras se elaboraron por duplicado y las determinaciones se llevaron a cabo por duplicado y replicación.

La proporción requerida de cada cosolvente necesario para obtener una cantidad de 60 gramos de mezcla ternaria fue pesada con una exactitud de 10 mg en frascos de vidrio NP cerrados con tapa plástica (polipropileno).

Los frascos luego de ser agitados, se sumergieron en un baño de agua a temperatura constante de $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ por 24 horas. Considerando que en este lapso de tiempo se ha establecido el equilibrio térmico, se tomaron de cada frasco las alícuotas necesarias para la determinación de cada una de las propiedades en estudio.

Propiedades fisicoquímicas:

Determinación del índice de refracción:

Se realizó por la medida del ángulo crítico (10) utilizando un refractómetro Abbe con sistema de recirculación de agua y control de temperatura conectado a un baño calibrado a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Se aplicó la muestra mediante una varilla de vidrio previamente limpia y seca, leyéndose el valor directamente en la escala del aparato.

Cálculo de la constante dieléctrica aparente:

En este trabajo se utilizó el modelo matemático propuesto por Jiménez, López y Ramírez (5), para la determinación de la constante dieléctrica aparente en función del índice de refracción y definido mediante la ecuación 1:

$$n_m = n_{Dm} \sum (\text{Log } i / \text{Log } n_{Di}) * Xi \quad (\text{ecuación 1})$$

Donde n_m es el índice de refracción de la mezcla, i , n_{Di} y Xi son la constante dieléctrica, el índice de refracción y la fracción en peso del componente i puro.

RESULTADOS Y DISCUSION

Tratamiento de la Información

Con la información obtenida, se tabularon las diferentes propiedades fisicoquímicas con respecto a la composición para cada sistema en particular; las columnas corresponden a la composición y el valor de las propiedades fisicoquímicas; la variación del componente A, fue de 10 en 10% en peso, (entre el 20 y el 80%), y la variación entre los componentes B y C se hizo variando de 12.5 en 12.5% del peso restante, eliminando la proporción del componente A, (entre el 12.5 y el 87.5% en peso), lo que se representa en las tablas y las gráficas como relaciones 1-7, 2-6,..etc, correspondiendo la relación 1-7 al 12.5% del componente B y 87.5% del componente C, sobre lo restante del componente A.

Para permitir la visualización del comportamiento de las diversas propiedades fisicoquímicas respecto a la composición, con la información de las tablas se elaboraron gráficas cartesianas para cada propiedad fisicoquímica en las cuales el eje X representa la proporción del componente A, que corresponde a agua, - excepto en el último sistema donde se trata de propilenglicol-, y el eje Y es el valor de la propiedad fisicoquímica, expresado en las unidades de uso farmacéutico.

Cada curva corresponde al comportamiento presentado por las diversas relaciones que se obtienen entre los componentes B y C que corresponden a alcohol-poliol o polioli-poliol, y son las obtenidas empleando un programa estadístico de computador a un nivel de confianza del 95%.

Para complementar y facilitar aún más la visualización de los resultados, se construyeron gráficas ternarias triangulares en las cuales se presentan las curvas isométricas obtenidas por interpolación en las correspondientes gráficas cartesianas.

Este tipo de gráficas es de gran utilidad en el diseño de vehículos durante la preformulación de formas farmacéuticas líquidas ya que delimitan zonas de composiciones de acuerdo a restricciones debidas al valor de las propiedades fisicoquímicas del producto en diseño.

Para el índice de refracción y la constante dieléctrica aparente se utilizan las siguientes abreviaturas:

Índice de refracción n_D
 Constante dieléctrica ϵ

En la tabla 2 se recopilan los sistemas ternarios en estudio y en las tablas 3 y 4 se presentan los valores de índice de refracción y constante dieléctrica aparente para cada uno de ellos.

Tabla 2. Relación de Componentes

Sistema	Sustancias		
	1	2	3
A	Agua purificada	Alcohol USP	Propilenglicol NF
B	Agua purificada	Alcohol USP	Polietilenglicol 400
C	Agua purificada	Alcohol USP	Glicerina USP
D	Agua purificada	Polietilenglicol 400	Propilenglicol NF
E	Agua purificada	Glicerina USP	Propilenglicol NF
F	Agua purificada	Glicerina USP	Polietilenglicol 400
G	Propilenglicol NF	Glicerina USP	Polietilenglicol 400

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Índice de refracción:

Para el análisis detallado de esta propiedad en los sistemas estudiados en este trabajo, a partir de la tabla 3, se elaboraron las gráficas 1 a 14.

Analizando por grupos de sistemas, empezando por el grupo agua-alcohol-poliol, se construyeron las gráficas 1 a 6. Se observa en ellas que todos los sistemas presentan desviación positiva. A medida que aumenta la proporción de polioli o de agua, el grado de curvatura en las líneas de las gráficas disminuye, acercándose más al comportamiento aditivo.

Para justificar el comportamiento presentado por los sistemas ternarios, se compara este con el que presentan los sistemas binarios correspondientes. De esta forma, el comportamiento del sistema binario agua-alcohol (6), predomina en el sistema ternario ya que su desviación positiva es muy superior en magnitud a los sistemas binarios alcohol-poliol (7) y agua-glicerina cuya desviación negativa es aproximadamente equivalente en magnitud a la desviación positiva del sistema binario agua-poliol.

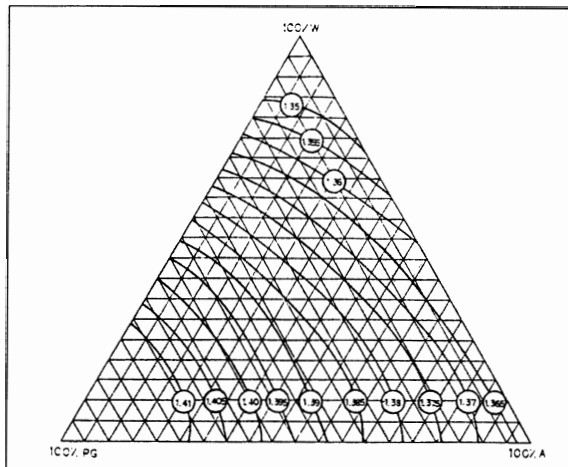
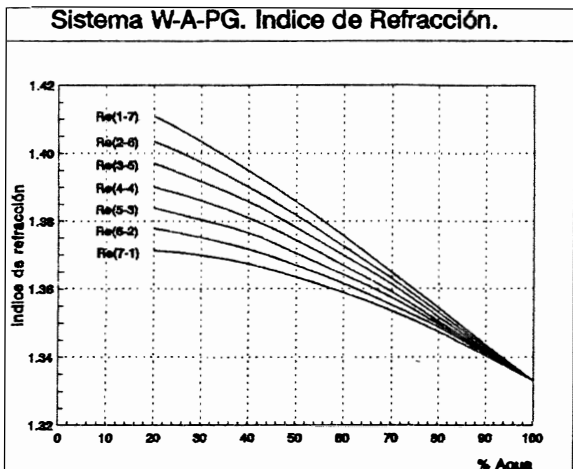
En el mismo grupo de sistemas, pero tomando como constante la relación agua-alcohol en las gráficas 2, 4 y 6, y variando el tercer componente (PG, PEG y G), la tendencia de la propiedad es similar en todos los sistemas y las diferencias entre los tres, no son notorias, las cuales se deben al valor de la propiedad para el polioli puro.

Para observar el efecto de reemplazar el alcohol por un segundo polioli, con lo que se tienen los sistemas agua-poliol-poliol, se construyeron las gráficas 7 a 12.

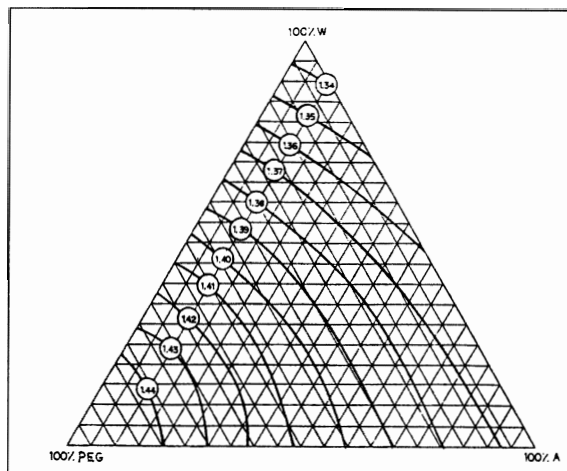
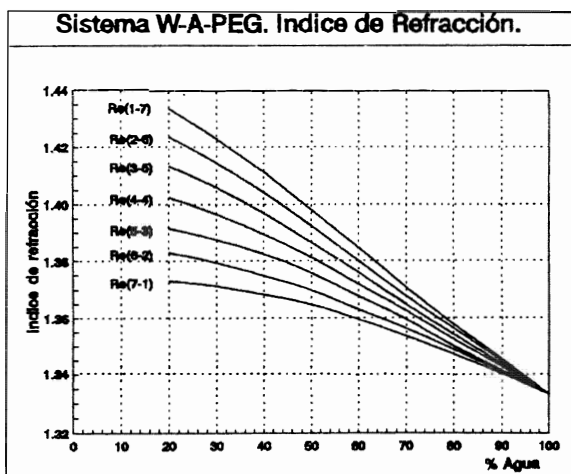
Tabla 3. Índice de Refracción de los Sistemas ternarios estudiados a 20.0± 0.5°C.

1%p/p	(2-3)%p/p	Re(2-3)	Ind. Refracción						
			A	B	C	D	E	F	G
0.00	100.00	0 - 1	1.4326	1.4665	1.4712	1.4326	1.4326	1.4665	1.4665
0.00	100.00	1 - 0	1.3639	1.3639	1.3639	1.4665	1.4712	1.4712	1.4712
100.00	0.00	0 - 0	1.3330	1.3330	1.3330	1.3330	1.3330	1.3330	1.4326
20.00	80.00	1 - 7	1.4109	1.4335	1.4309	1.4207	1.4202	1.4413	1.4596
30.00	70.00		1.4035	1.4229	1.4188	1.4113	1.4105	1.4275	1.4559
40.00	60.00		1.3948	1.4112	1.4062	1.4013	1.4006	1.4130	1.4521
50.00	50.00		1.3857	1.3976	1.3931	1.3907	1.3900	1.3985	1.4486
60.00	40.00		1.3757	1.3847	1.3803	1.3793	1.3788	1.3845	1.4451
70.00	30.00	1.3648	1.3706	1.3676	1.3680	1.3676	1.3710	1.4417	
80.00	20.00	1.3543	1.3576	1.3554	1.3560	1.3559	1.3573	1.4386	
20.00	80.00	2 - 6	1.4035	1.4235	1.4209	1.4233	1.4234	1.4420	1.4601
30.00	70.00		1.3974	1.4144	1.4106	1.4140	1.4135	1.4283	1.4563
40.00	60.00		1.3900	1.4041	1.3997	1.4033	1.4024	1.4138	1.4525
50.00	50.00		1.3817	1.3924	1.3882	1.3920	1.3912	1.3993	1.4490
60.00	40.00		1.3726	1.3800	1.3768	1.3807	1.3794	1.3850	1.4453
70.00	30.00	1.3630	1.3676	1.3653	1.3687	1.3679	1.3715	1.4419	
80.00	20.00	1.3530	1.3562	1.3544	1.3567	1.3561	1.3576	1.4387	
20.00	80.00	3 - 5	1.3970	1.4132	1.4109	1.4260	1.4262	1.4425	1.4607
30.00	70.00		1.3917	1.4059	1.4024	1.4167	1.4153	1.4290	1.4568
40.00	60.00		1.3857	1.3968	1.3937	1.4060	1.4041	1.4145	1.4530
50.00	50.00		1.3780	1.3865	1.3835	1.3940	1.3918	1.4000	1.4492
60.00	40.00		1.3700	1.3759	1.3732	1.3820	1.3806	1.3855	1.4455
70.00	30.00	1.3613	1.3647	1.3632	1.3700	1.3681	1.3720	1.4421	
80.00	20.00	1.3517	1.3541	1.3526	1.3573	1.3564	1.3579	1.4388	
20.00	80.00	4 - 4	1.3900	1.4024	1.4013	1.4293	1.4297	1.4430	1.4612
30.00	70.00		1.3861	1.3965	1.3944	1.4193	1.4176	1.4300	1.4573
40.00	60.00		1.3809	1.3894	1.3868	1.4087	1.4053	1.4153	1.4534
50.00	50.00		1.3743	1.3812	1.3782	1.3960	1.3929	1.4005	1.4494
60.00	40.00		1.3670	1.3718	1.3697	1.3840	1.3812	1.3863	1.4457
70.00	30.00	1.3591	1.3624	1.3609	1.3713	1.3688	1.3725	1.4420	
80.00	20.00	1.3504	1.3524	1.3516	1.3587	1.3566	1.3582	1.4389	
20.00	80.00	5 - 3	1.3839	1.3915	1.3912	1.4320	1.4324	1.4438	1.4618
30.00	70.00		1.3804	1.3876	1.3862	1.4220	1.4200	1.4305	1.4577
40.00	60.00		1.3765	1.3824	1.3803	1.4107	1.4071	1.4160	1.4537
50.00	50.00		1.3704	1.3753	1.3735	1.3980	1.3938	1.4010	1.4497
60.00	40.00		1.3643	1.3676	1.3662	1.3853	1.3818	1.3870	1.4460
70.00	30.00	1.3574	1.3594	1.3582	1.3727	1.3694	1.3730	1.4424	
80.00	20.00	1.3496	1.3500	1.3503	1.3600	1.3568	1.3585	1.4390	
20.00	80.00	6 - 2	1.3778	1.3829	1.3829	1.4353	1.4366	1.4450	1.4623
30.00	70.00		1.3752	1.3794	1.3797	1.4247	1.4224	1.4310	1.4583
40.00	60.00		1.3717	1.3747	1.3750	1.4133	1.4082	1.4165	1.4542
50.00	50.00		1.3670	1.3697	1.3694	1.4007	1.3950	1.4015	1.4502
60.00	40.00		1.3617	1.3629	1.3632	1.3873	1.3829	1.3878	1.4464
70.00	30.00	1.3552	1.3562	1.3560	1.3740	1.3700	1.3735	1.4426	
80.00	20.00	1.3487	1.3488	1.3488	1.3607	1.3571	1.3588	1.4391	
20.00	80.00	7 - 1	1.3713	1.3792	1.3756	1.4387	1.4382	1.4455	1.4631
30.00	70.00		1.3700	1.3712	1.3740	1.4280	1.4247	1.4315	1.4591
40.00	60.00		1.3674	1.3682	1.3706	1.4153	1.4109	1.4170	1.4550
50.00	50.00		1.3635	1.3647	1.3665	1.4029	1.3965	1.4020	1.4509
60.00	40.00		1.3590	1.3588	1.3612	1.3880	1.3835	1.3885	1.4469
70.00	30.00	1.3535	1.3532	1.3550	1.3747	1.3706	1.3740	1.4430	
80.00	20.00	1.3474	1.3471	1.3482	1.3613	1.3573	1.3591	1.4392	
Variación			0.0004	0.0003	0.0004	0.0005	0.0003	0.0005	0.0004

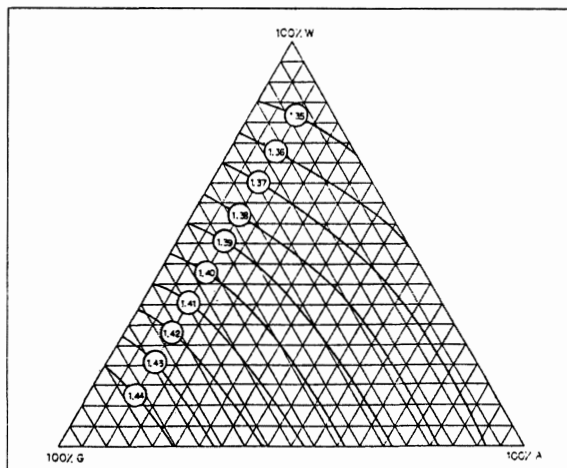
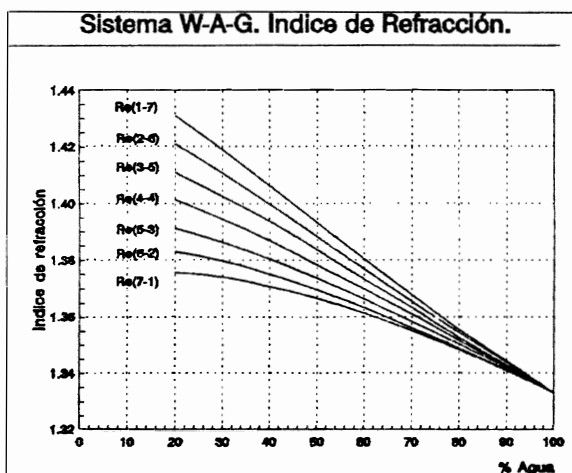
Para analizar sistema por sistema, individualmente, se elaboraron las gráficas 7 y 8, donde se observa que en todas las proporciones se presentan desviaciones positivas, siendo más pronunciadas al aumentar la proporción de PG.



Gráficas 1 y 2. Índice de refracción. Sistema Agua - Alcohol - Propilenoglicol Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



Gráficas 3 y 4. Índice de refracción. Sistema Agua - Alcohol - Polietilenoglicol 400. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



Gráficas 5 y 6. Índice de refracción. Sistema Agua - Alcohol - Glicerina. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

En el sistema W-G-PG se presentan, tanto desviaciones positivas como negativas, predominando las primeras al incrementarse la proporción de PG y las segundas al incrementarse la proporción de G.

Tabla 4. Constante dieléctrica aparente de los Sistemas ternarios estudiados a 20.0± 0.5°C.

1%p/p (2-3)%p/p Re(2-3)			Ind. Refracción						
			A	B	C	D	E	F	G
0.00	100.00	0 - 1	32.00	19.00	43.00	32.00	32.00	19.00	19.00
0.00	100.00	1 - 0	27.05	27.05	27.05	19.00	43.00	43.00	43.00
100.00	0.00	0 - 0	80.40	80.40	80.40	80.40	80.40	80.40	32.00
20.00	80.00	1 - 7	42.14	30.75	50.68	40.75	43.80	31.25	22.97
30.00	70.00		47.62	36.75	55.23	46.63	49.44	36.75	23.95
40.00	60.00		53.33	42.75	59.55	52.25	55.00	42.50	24.98
50.00	50.00		58.81	49.25	64.09	58.25	60.12	48.75	26.00
60.00	40.00		64.05	55.75	67.95	63.75	65.21	55.00	27.12
70.00	30.00		68.81	62.00	71.59	68.75	70.00	61.50	28.29
80.00	20.00		72.86	68.25	74.77	73.21	74.04	67.75	29.47
20.00	80.00	2 - 6	41.19	32.00	48.18	38.57	45.07	33.75	24.90
30.00	70.00		46.67	37.75	52.95	44.50	50.49	39.50	25.69
40.00	60.00		52.62	44.00	57.73	50.63	55.83	45.25	26.50
50.00	50.00		58.10	50.00	62.27	56.75	61.04	51.25	27.34
60.00	40.00		63.33	56.50	66.59	62.50	65.63	57.25	28.22
70.00	30.00		68.10	62.50	70.45	67.75	70.42	63.25	29.08
80.00	20.00		72.62	68.75	74.09	72.50	74.26	69.00	30.02
20.00	80.00	3 - 5	40.48	33.00	46.14	37.00	46.34	36.50	26.97
30.00	70.00		45.95	38.50	50.91	43.00	51.55	42.25	27.55
40.00	60.00		51.67	44.50	55.91	49.25	56.67	48.00	28.12
50.00	50.00		57.14	50.75	60.91	55.38	61.67	53.75	28.73
60.00	40.00		62.86	57.00	65.41	61.50	66.46	59.50	29.34
70.00	30.00		67.62	63.00	69.55	67.13	70.83	65.00	29.98
80.00	20.00		72.38	69.00	73.64	72.00	74.46	70.25	30.59
20.00	80.00	4 - 4	39.76	33.75	43.86	35.50	47.61	39.50	29.29
30.00	70.00		45.00	39.25	48.86	41.38	53.03	45.25	29.58
40.00	60.00		50.71	45.25	54.09	47.25	57.92	51.00	29.87
50.00	50.00		56.43	51.25	59.09	54.00	62.50	56.50	30.21
60.00	40.00		61.90	57.50	64.09	60.63	67.08	62.00	30.51
70.00	30.00		67.14	63.38	68.70	66.50	71.25	67.00	30.86
80.00	20.00		71.91	69.25	72.95	71.75	74.68	71.50	31.20
20.00	80.00	5 - 3	39.05	34.50	42.05	33.75	49.30	42.75	31.68
30.00	70.00		44.52	40.00	47.27	40.00	54.08	48.50	31.70
40.00	60.00		50.00	45.75	52.50	46.25	58.96	54.00	31.72
50.00	50.00		55.71	51.75	57.63	52.75	63.33	59.25	31.74
60.00	40.00		61.19	57.75	62.95	59.75	67.71	64.25	31.75
70.00	30.00		66.67	63.75	67.91	65.75	71.67	68.75	31.78
80.00	20.00		71.43	69.50	72.39	71.50	74.89	73.00	31.81
20.00	80.00	6 - 2	38.10	35.25	40.11	32.00	50.35	46.50	34.37
30.00	70.00		43.57	40.50	45.41	38.25	55.35	52.13	34.03
40.00	60.00		49.05	46.25	50.91	44.75	59.79	57.50	33.64
50.00	50.00		55.00	52.50	56.36	51.75	64.17	62.25	33.29
60.00	40.00		60.71	58.50	61.82	58.50	68.33	67.00	32.91
70.00	30.00		66.19	64.25	66.98	65.00	72.08	71.00	32.60
80.00	20.00		70.95	69.75	71.82	70.88	75.11	74.50	32.29
20.00	80.00	7 - 1	37.38	36.00	38.41	30.63	51.83	50.50	37.24
30.00	70.00		42.86	41.25	43.64	36.75	56.41	56.00	36.51
40.00	60.00		48.33	46.75	49.20	43.25	61.04	65.00	35.74
50.00	50.00		54.29	52.75	55.09	50.25	65.00	65.75	34.98
60.00	40.00		60.00	59.00	60.80	57.25	68.75	69.50	34.22
70.00	30.00		65.48	64.50	66.14	63.75	72.29	73.00	33.53
80.00	20.00		70.48	70.00	71.25	70.00	75.32	76.00	32.88

En las gráficas 11 y 12, para el sistema W-G-PEG no se observan desviaciones apreciables, dándose un comportamiento, casi lineal. La marcada cercanía entre las diferentes curvas, en las diversas proporciones de este sistema, es debida a que los índices de refracción de G y PEG son muy cercanos.

Para observar el comportamiento de la mezcla ternaria de polioles se reemplazó el agua por un tercer polioliol, con lo que se obtuvo el sistema PG-G-PEG, y construyendo las gráficas 13 y 14, se observa que se presenta una ligera desviación negativa, la cual se incrementa al aumentar la proporción de PEG.

En forma general se observa que la magnitud en el valor del índice de refracción por grupos de sistemas, disminuye en el siguiente orden: mezcla de polioles > agua-polioliol-polioliol > agua-alcohol-polioliol, lo cual es debido al valor de la propiedad del solvente puro y su proporción en peso en la mezcla.

Con el objeto de observar si la ecuación 2 empleada en trabajos anteriores para predecir el valor del índice de refracción de sistemas binarios con muy buena aproximación, es aplicable a los sistemas ternarios estudiados, se procedió a evaluar esta propiedad, con los datos obtenidos para las sustancias empleadas.

$$n_{Dm} = \sum n_{Di} * X_i \quad \text{(ecuación 2)}$$

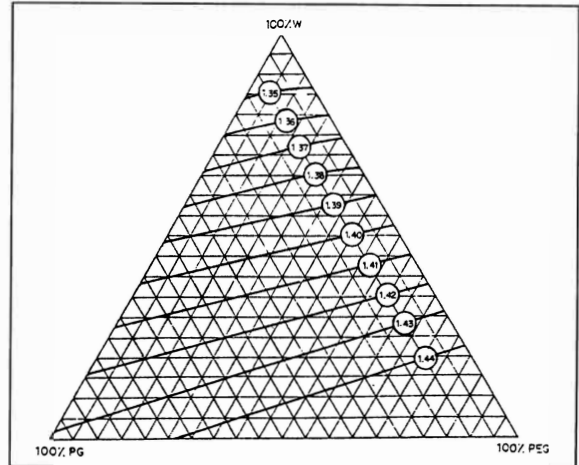
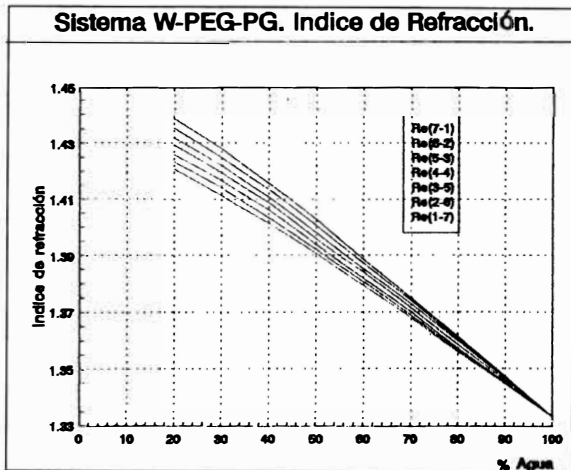
Donde n_{Dm} es el índice de refracción de la mezcla, n_{Di} y X_i son el índice de refracción y la fracción en peso del componente i en la mezcla.

Con los resultados obtenidos, se determinó el error promedio para los sistemas agua-alcohol-polioliol, tomando al sistema W-A-PG, por presentar el máximo error promedio, correspondiendo al 0.54%.

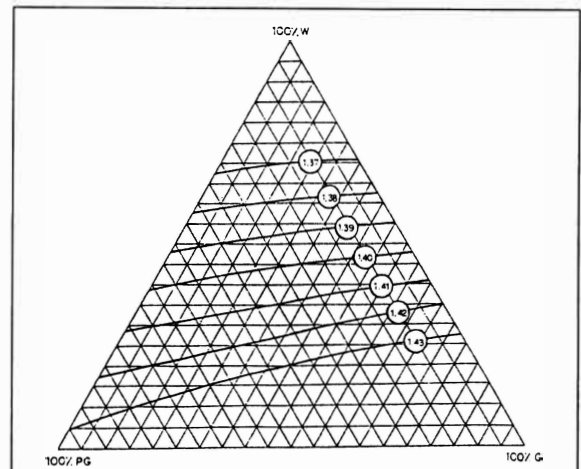
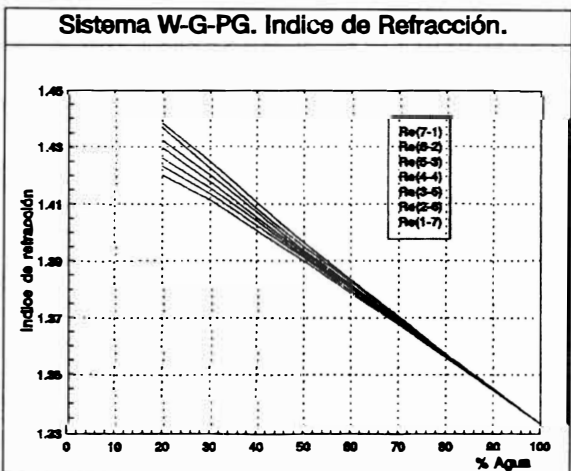
Para los sistemas agua-polioliol-polioliol se escogió como representativo al sistema W-PEG-PG, cuyo error promedio máximo es del 0.26%.

El sistema PG-G-PEG, presenta el error promedio más bajo, donde el máximo error promedio es de 0.06%.

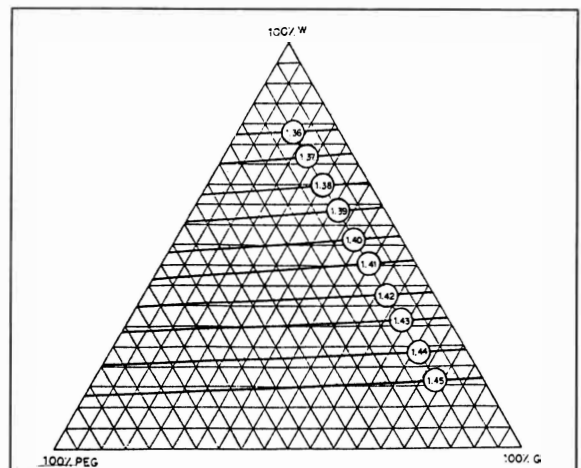
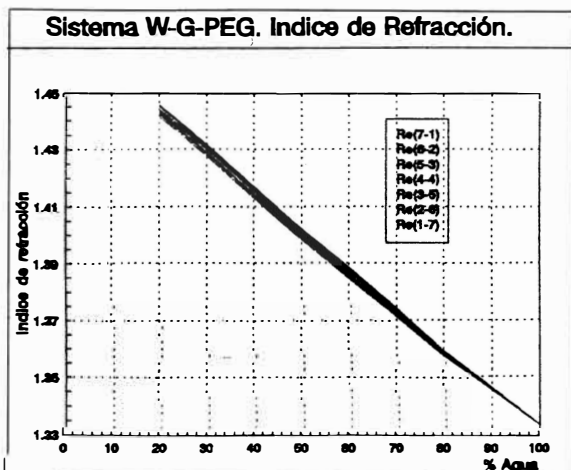
Al comparar los tres grupos de sistemas se observa que la magnitud de la desviación es mayor en el sistema agua-alcohol-polioliol, decreciendo en el sistema agua-polioliol-polioliol y casi insignificante en el sistema de los tres polioles; de esta manera se puede afirmar que la ecuación 2 es una buena alternativa para predecir el índice de refracción de todos los sistemas estudiados.



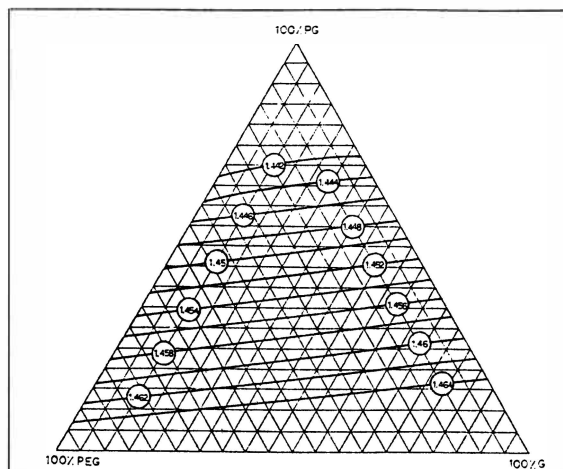
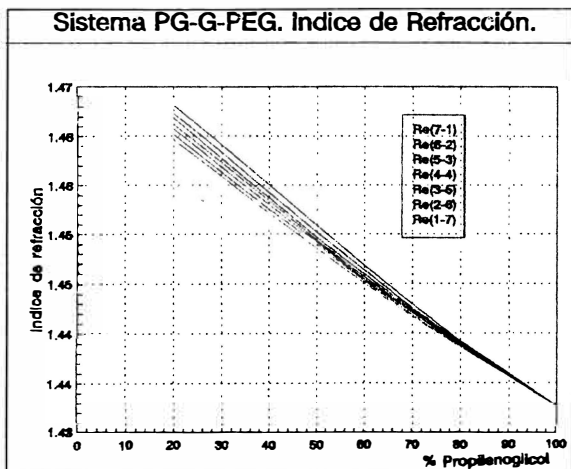
Gráficas 7 y 8. Índice de refracción. Sistema Agua - Alcohol - Polietilenglicol 400-Propilenglicol. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



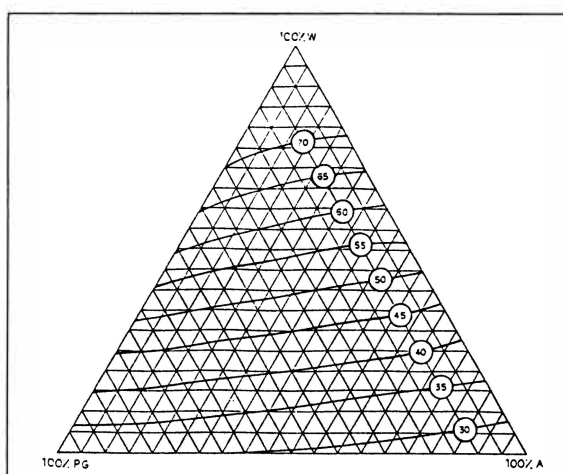
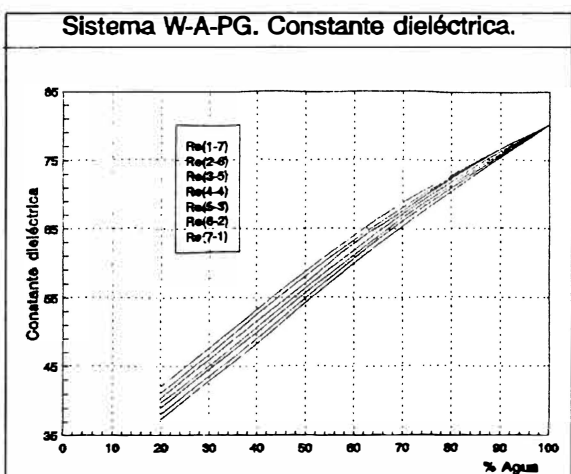
Gráficas 9 y 10. Índice de refracción. Sistema Agua - Glicerina - Propilenglicol. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



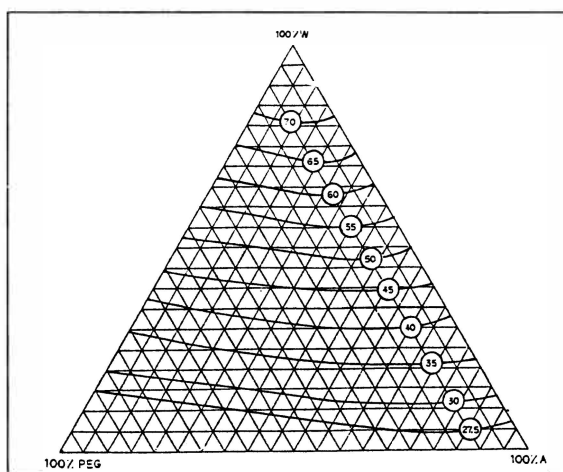
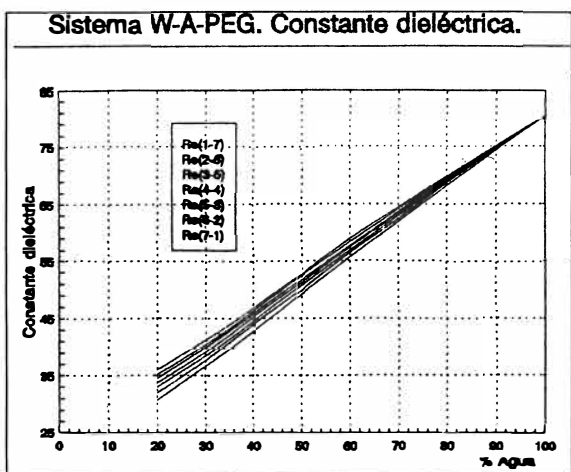
Gráficas 11 y 12. Índice de refracción. Sistema Agua - Glicerina - Polietilenglicol 400. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



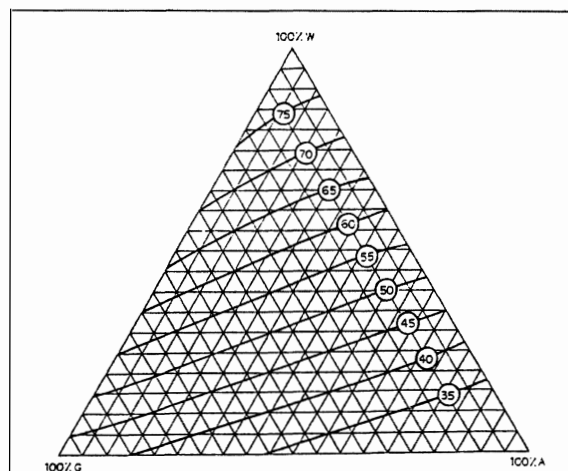
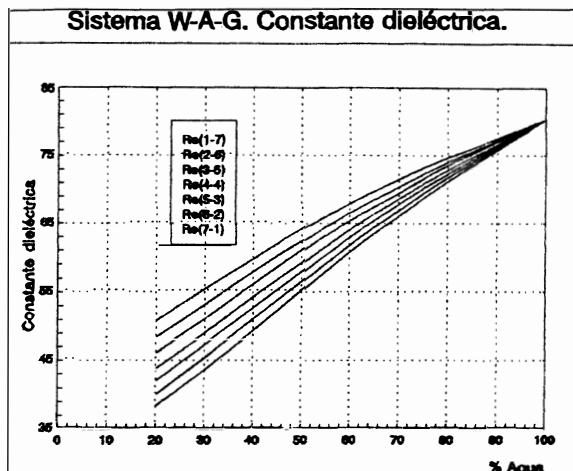
Gráficas 13 y 14. Índice de refracción. Sistema Agua - Propilenoglicol - Glicerina - Polietilenoglicol 400. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



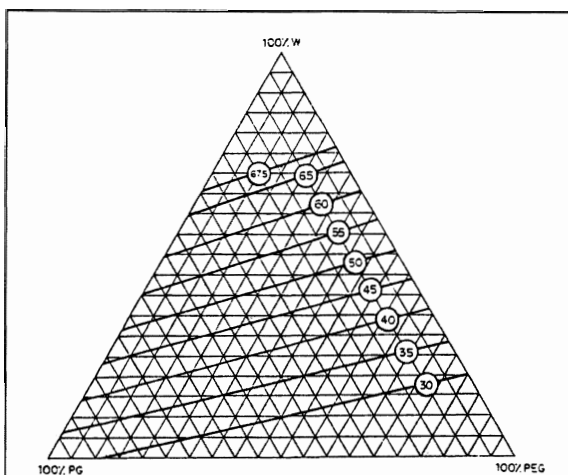
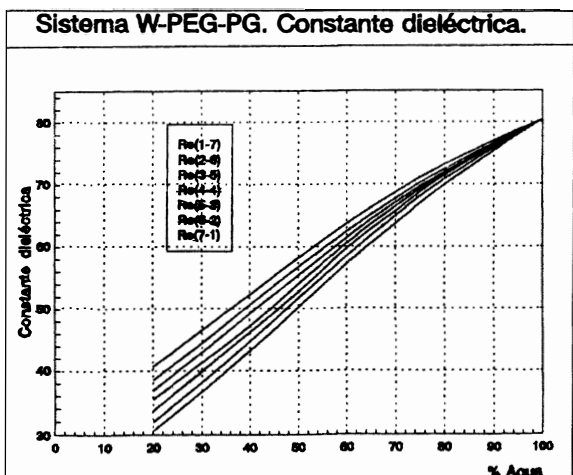
Gráficas 15 y 16. Constante dieléctrica aparente. Sistema Agua - Alcohol - Propilenoglicol. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$,



Gráficas 17 y 18. Constante dieléctrica. Sistema Agua - Alcohol - Polietilenoglicol 400. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



Gráficas 19 y 20. Constantes dieléctrica aparente. Sistema Agua - Alcohol - Glicerina. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



Gráficas 21 y 22. Constante dieléctrica aparente. Sistema Agua - Polietilenglicol 400-Propilenglicol. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Constante dieléctrica aparente:

Para observar el comportamiento de esta propiedad en los sistemas agua-alcohol-poliol, se elaboraron las gráficas 15 a 18 construídas con base en la tabla 4. En estos sistemas, se presentó desviación positiva cuando la proporción de agua es superior al 70% en los tres casos, mientras que si es inferior de este valor, la desviación se considera negativa.

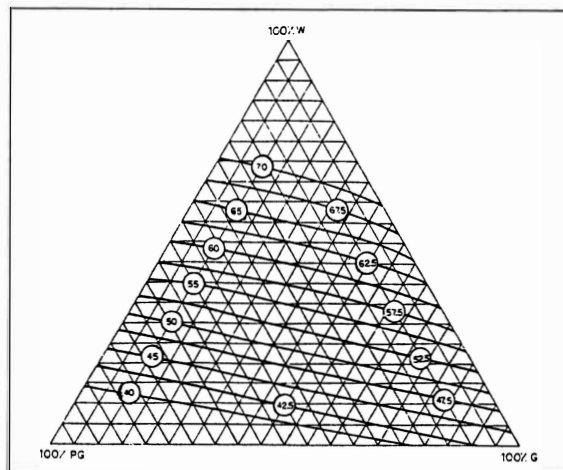
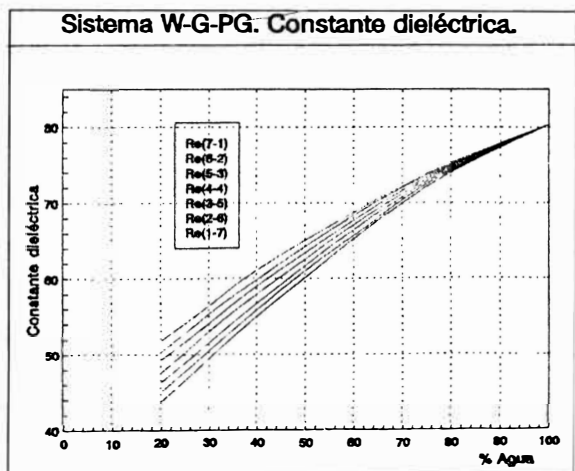
Reemplazando el alcohol por un segundo poliol, se tienen los sistemas agua-poliol-poliol en los cuales el comportamiento tiende a la linealidad como se puede observar en las gráficas 19 a 26.

Si se cambia el agua por un tercer poliol, obteniendo la mezcla ternaria de poliols, como se aprecia en las gráficas 27 y 28 (sistema PG-G-PEG), la constante dieléctrica aparente

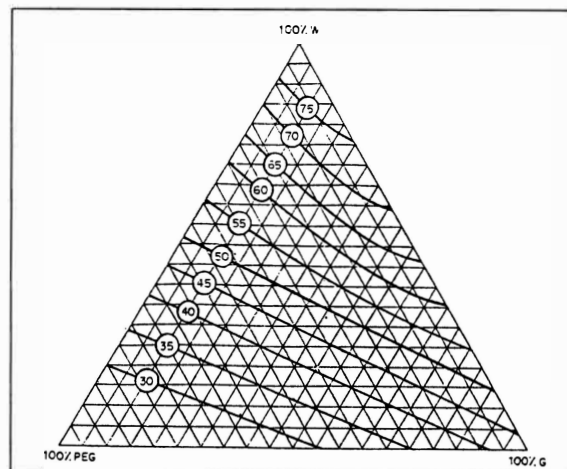
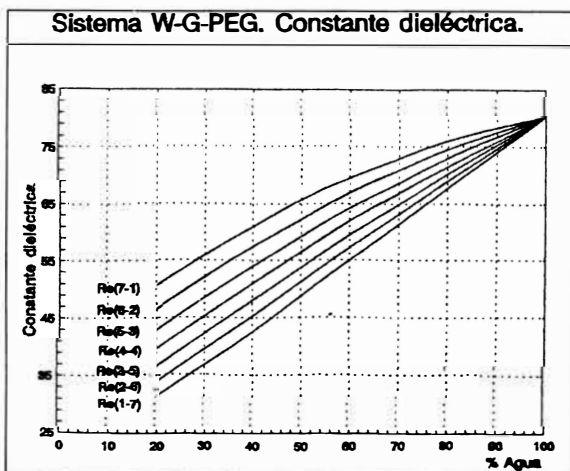
presenta desviación negativa cuando el % PG es superior al 65%, mientras que a valores inferiores la tendencia es la linealidad, a diferencia de los sistemas anteriores.

Para determinar el grado de aproximación de los valores de constante dieléctrica aparente obtenidos con la ecuación 1, propuesta en la metodología, empleando en el cálculo el índice de refracción aditivo (ecuación 2), en lugar del experimental y los valores reportados en el presente trabajo, se empleó el porcentaje de desviación como criterio de comparación.

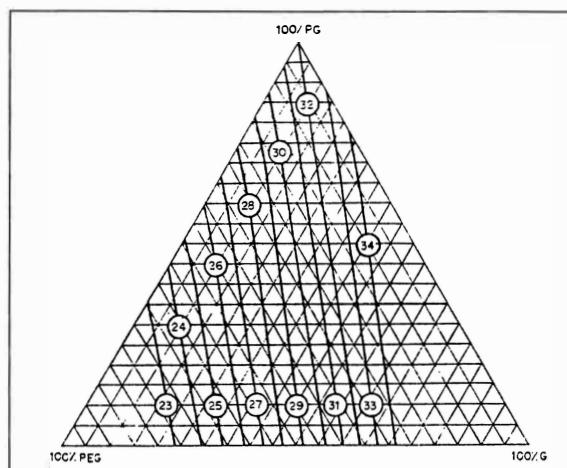
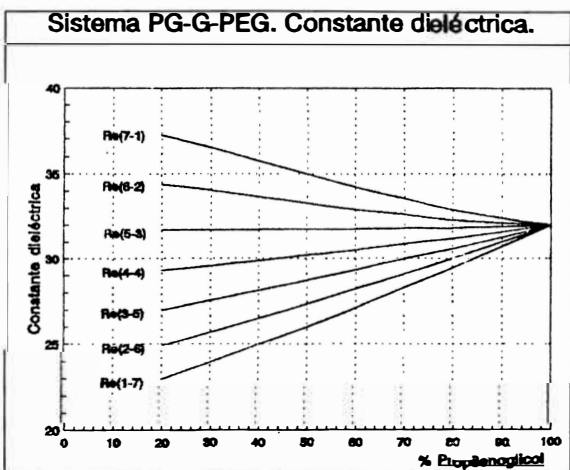
No todas las desviaciones promedio encontradas fueron significativas; así por ejemplo, utilizando la ecuación 2 que supone índice de refracción aditivo, la máxima desviación promedio en el valor de constante dieléctrica aparente corresponde al sistema W-A-PG con un valor de 6.65%.



Gráficas 23 y 24. Constantes dieléctrica aparente. Sistema Agua - Glicerina - Propilenglicol. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



Gráficas 25 y 26. Constante dieléctrica aparente. Sistema Agua - Glicerina - Polietilenglicol 400. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



Gráficas 27 y 28. Constante dieléctrica aparente. Sistema Agua - Propilenglicol - Glicerina - Polietilenglicol 400. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

De manera anloga, para los sistemas agua-poliol-poliol, la máxima desviación con respecto al índice de refracción aditivo calculado con la ecuación 2 y aplicado a la ecuación , la presenta el sistema W-PEG-PG, con un valor de 3.61%.

Para el sistema PG-G-PEG, la máxima desviación en el valor de constante dieléctrica aparente es de 0.67%.

En forma general, la ecuación 1 utilizando índice de refracción aditivo, calculado por la ecuación 2, presenta valores de desviación variables, siendo más preponderantes en los sistemas agua-alcohol-poliol, menos notorios en los sistemas agua-poliol-poliol y menor en la mezcla de polioles.

De lo anterior puede inferirse que el valor de constante dieléctrica aparente calculado por la ecuación 1, empleando el índice de refracción calculado con la ecuación 2, puede utilizarse con un error inferior al 6.6%, en los sistemas estudiados.

AGRADECIMIENTOS

De manera especial, agradecemos al proyecto "Diseño desarrollo evaluación y formulación de productos farmacéuticos" financiado por Colciencias y del cual es el Investigador Principal el Doctor Alfonso Rodríguez Hernández.

BIBLIOGRAFIA

1. Rubino, J.T., en *Cosolvents and Cosolvency*, «*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*», Vol III. Marcel Dekker, Inc. New York. (1988) pp. 375.
2. Moore, W. E., *J. Am. Pharm. Sci. Ed.*, 47 855-857 (1958).
3. Sorby, D. L., Bitter, R. G. *J. Pharm. Sci.* 52 1149-1153 (1963).
4. Sorby, D. l., Liu, G., Horowitz, K. N. *J. Pharm. Sci.* 54 1811-1153 ,(1965).
5. Jiménez, F., López,L., Ramírez, J. *Rev. Col. de Cienc. Quím. Farm.* En edición.
6. López, L., Ramírez, J. «*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. Bogotá. (1982).
7. Bocanegra, M., Hernández, H. «*Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes binarios. Parte II. Sistemas acuomiscibles no acuosos*». Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá (1985).
8. Dávila, J., Romero, H., «*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 de Colombia. (1986).
9. The United States Pharmacopoeia. USP XXI. NF XVI. The United States Pharmacopeial Convention. Easton. USA (1985). pp. 1279-1280.
10. Shoemaker, D., Garland, R., «*Experimentos de Fisicoquímica*». Ed. Uthea. México. (1968). pp. 576-582.