

Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico. Parte II. Densidad.

Fernando Jiménez Muñoz¹
Daniel Carreño Cifuentes
Fleming Martínez Rodríguez

RESUMEN

Para continuar con la sistematización de la información fisicoquímica sobre mezclas ternarias solventes utilizadas como vehículos en formulaciones líquidas, se reportan los valores de densidad, determinados a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. Los resultados se presentan en forma de gráficas cartesianas y triangulares.

SUMMARY

With the purpose of following with the compilation and organization of physicochemical information of solvent ternary mixtures, the values of density were assayed. The outcomes were presented as cartesian graphics and triangles.

INTRODUCCION

La densidad como propiedad fisicoquímica de vehículos solventes resulta de gran importancia en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, ya que permite el cálculo de las posibles composiciones, al permitir trabajar los líquidos por peso. Esto es de notar cuando se propone un vehículo formado por dos o más cosolventes, como la densidad no es completamente aditiva, lo cual se debe a variación en el volumen total de la mezcla, por diferencias en las estructuras moleculares de los diferentes cosolventes empleados en la práctica farmacéutica. Caso conocido, son las mezclas de etanol y agua, en las cuales hay contracción de volumen y por lo tanto la densidad es mayor que la esperada en un comportamiento aditivo.

A nivel tecnológico, la densidad como propiedad física, es de utilidad en el control de mezclas solventes, además permite

la manipulación de líquidos por peso, e influye en operaciones tales como bombeo, transporte y llenado de recipientes durante la elaboración de los productos (1).

Para disminuir la incertidumbre que se presenta en el diseño, debido a los parámetros fisicoquímicos, en el presente artículo se compilan los valores de densidad de mezclas ternarias solventes formadas por agua purificada, alcohol USP, propilenoglicol NF, glicerina USP y polietilenoglicol 400, que son los usados principalmente en formulaciones líquidas.

El tratamiento de la información es similar al realizado con el índice de refracción y la constante dieléctrica aparente, presentados en el artículo precedente (2).

PARTE EXPERIMENTAL

Equipos.

Aparte de los equipos mencionados en el artículo anterior, durante el desarrollo experimental, para determinar la densidad de las mezclas se utilizó un densímetro DMA 35 Anton Paar con escala mínima de 0.001 g/ml.

Propiedades fisicoquímicas:

El procedimiento de elaboración de las muestras es el mismo reportado en el artículo precedente sobre índice de refracción y constante dieléctrica de mezclas ternarias.

Determinación de la densidad:

La densidad se determinó utilizando un densímetro DMA 35 Anton Paar (3). La muestra a medir, previamente termostatada a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ es introducida en un oscilador hueco en forma de U, hecho de vidrio borosilicato Durn 50. Este tubo de muestra es agitado electromagnéticamente para realizar oscilaciones secas.

Como el volumen de la muestra participante en la vibración se mantiene constante, por la construcción del oscilador, el

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

período depende solo de la densidad de la muestra y la temperatura del tubo de la muestra.

Para eliminar el coeficiente de temperatura del oscilador se determina la temperatura del oscilador. A partir del período, un procesador digital incorporado, calcula de acuerdo con la ecuación 1 la densidad de la muestra.

$$D = A (T - T_0) \quad (\text{Ecuación 1})$$

donde T es el período real, T_0 el período del oscilador vacío que forma una constante de calibración y A es una segunda constante para el oscilador individual. Se determinan A y T_0 en la fabricación y se almacenan en la memoria no volátil del procesador (3).

Por lo anterior, el aparato permite visualizar en la pantalla, el valor de la densidad con tres decimales y la temperatura con un decimal, en forma simultánea.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 1 se compilan los sistemas ternarios estudiados y en la tabla 2, se presentan los valores de densidad obtenidos experimenta a para cada uno de ellos.

Tabla 1. 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 |

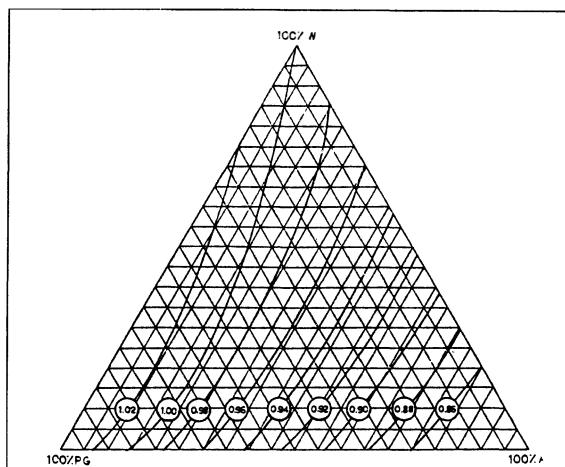
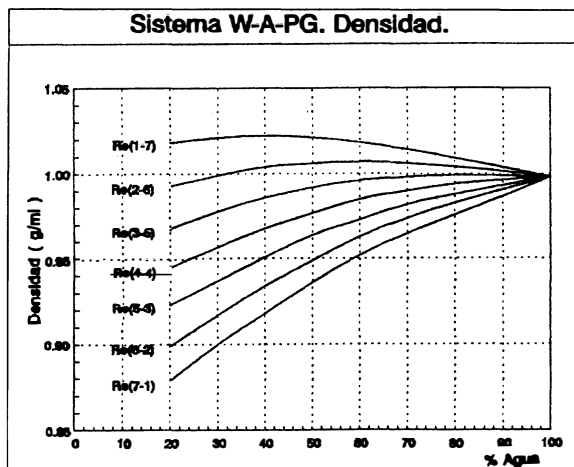
Densidad:

De los datos de la tabla 2 (Sistemas A, B y C), se elaboraron las gráficas 1 a 6, de las cuales se establece todos los sistemas presentan desviación positiva con respecto al comportamiento aditivo, lo que da a entender que se ha presentado una contracción de volumen, produciendo aumento en el valor de la propiedad.

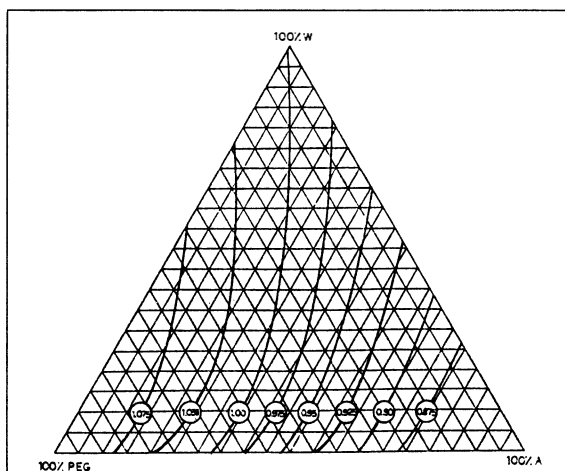
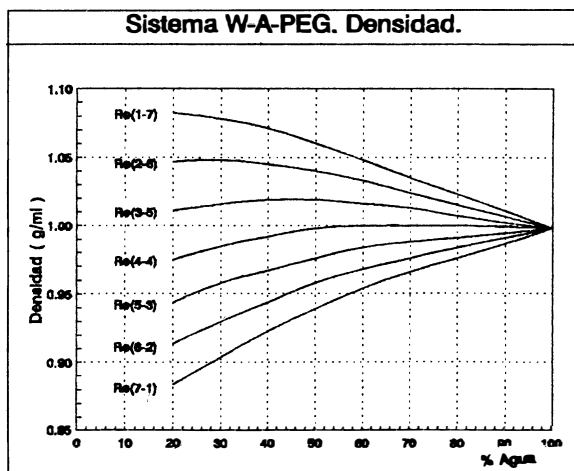
Las desviaciones positivas de los binarios agua-alcohol y agua-poliol (4) por ser importantes en magnitud determinan el comportamiento de los ternarios W-A-PG (Gráficas 1 y 2) y W-A-PEG (Gráficas 3 y 4), donde la desviación negativa de los binarios alcohol-poliol (5), no es significativa por su pequeña magnitud.

Tabla2. Densidad de los Sistemas ternarios estudiados a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

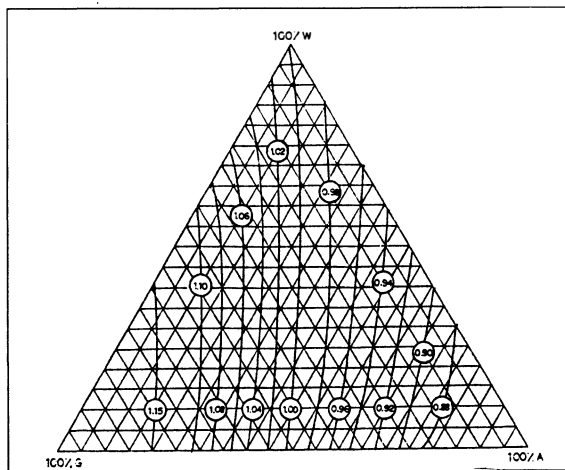
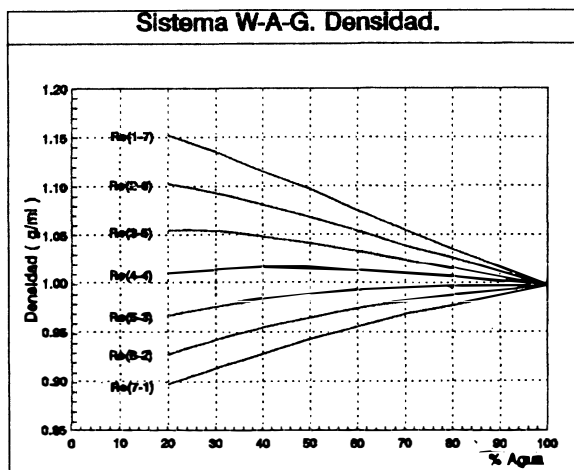
| I %p/p (2-3)%p/p Re(2-3) | | | Ind. Refracción | | | | | | |
|--------------------------|--------|-------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | A | B | C | D | E | F | G |
| 0.00 | 100.00 | 0 - 1 | 1.037 | 1.127 | 1.258 | 1.037 | 1.037 | 1.127 | 1.127 |
| 0.00 | 100.00 | 1 - 0 | 0.808 | 0.808 | 0.808 | 1.127 | 1.258 | 1.258 | 1.258 |
| 100.00 | 0.00 | 0 - 0 | 0.998 | 0.998 | 0.998 | 0.998 | 0.998 | 0.998 | 1.037 |
| 20.00 | 80.00 | 1 - 7 | 1.018 | 1.082 | 1.152 | 1.049 | 1.064 | 1.132 | 1.122 |
| 30.00 | 70.00 | | 1.021 | 1.078 | 1.135 | 1.048 | 1.062 | 1.121 | 1.111 |
| 40.00 | 60.00 | | 1.022 | 1.071 | 1.115 | 1.047 | 1.056 | 1.106 | 1.100 |
| 50.00 | 50.00 | | 1.021 | 1.060 | 1.097 | 1.046 | 1.049 | 1.087 | 1.089 |
| 60.00 | 40.00 | | 1.018 | 1.048 | 1.075 | 1.043 | 1.040 | 1.070 | 1.078 |
| 70.00 | 30.00 | | 1.014 | 1.035 | 1.055 | 1.037 | 1.031 | 1.049 | 1.067 |
| 80.00 | 20.00 | | 1.009 | 1.023 | 1.035 | 1.028 | 1.020 | 1.031 | 1.056 |
| 20.00 | 80.00 | 2 - 6 | 0.993 | 1.047 | 1.103 | 1.059 | 1.082 | 1.142 | 1.133 |
| 30.00 | 70.00 | | 0.999 | 1.048 | 1.093 | 1.058 | 1.077 | 1.128 | 1.121 |
| 40.00 | 60.00 | | 1.004 | 1.045 | 1.081 | 1.056 | 1.069 | 1.111 | 1.108 |
| 50.00 | 50.00 | | 1.006 | 1.040 | 1.068 | 1.053 | 1.059 | 1.093 | 1.095 |
| 60.00 | 40.00 | | 1.007 | 1.033 | 1.054 | 1.047 | 1.047 | 1.073 | 1.083 |
| 70.00 | 30.00 | | 1.006 | 1.024 | 1.039 | 1.040 | 1.035 | 1.053 | 1.058 |
| 80.00 | 20.00 | | 1.004 | 1.015 | 1.026 | 1.030 | 1.023 | 1.033 | 1.058 |
| 20.00 | 80.00 | 3 - 5 | 0.968 | 1.011 | 1.055 | 1.068 | 1.102 | 1.152 | 1.146 |
| 30.00 | 70.00 | | 0.978 | 1.016 | 1.054 | 1.066 | 1.095 | 1.136 | 1.131 |
| 40.00 | 60.00 | | 0.986 | 1.019 | 1.048 | 1.063 | 1.082 | 1.117 | 1.116 |
| 50.00 | 50.00 | | 0.992 | 1.019 | 1.041 | 1.059 | 1.070 | 1.097 | 1.101 |
| 60.00 | 40.00 | | 0.996 | 1.016 | 1.033 | 1.052 | 1.055 | 1.077 | 1.088 |
| 70.00 | 30.00 | | 0.998 | 1.013 | 1.024 | 1.043 | 1.040 | 1.056 | 1.074 |
| 80.00 | 20.00 | | 0.999 | 1.007 | 1.015 | 1.032 | 1.026 | 1.036 | 1.061 |
| 20.00 | 80.00 | 4 - 4 | 0.945 | 0.975 | 1.010 | 1.077 | 1.122 | 1.162 | 1.158 |
| 30.00 | 70.00 | | 0.957 | 0.985 | 1.013 | 1.074 | 1.111 | 1.144 | 1.141 |
| 40.00 | 60.00 | | 0.968 | 0.992 | 1.016 | 1.070 | 1.096 | 1.125 | 1.125 |
| 50.00 | 50.00 | | 0.977 | 0.998 | 1.016 | 1.065 | 1.079 | 1.103 | 1.108 |
| 60.00 | 40.00 | | 0.985 | 1.000 | 1.013 | 1.057 | 1.063 | 1.082 | 1.093 |
| 70.00 | 30.00 | | 0.990 | 1.000 | 1.010 | 1.047 | 1.046 | 1.060 | 1.078 |
| 80.00 | 20.00 | | 0.994 | 1.000 | 1.007 | 1.034 | 1.029 | 1.037 | 1.064 |
| 20.00 | 80.00 | 5 - 3 | 0.923 | 0.944 | 0.968 | 1.086 | 1.142 | 1.173 | 1.171 |
| 30.00 | 70.00 | | 0.937 | 0.958 | 0.977 | 1.082 | 1.127 | 1.153 | 1.152 |
| 40.00 | 60.00 | | 0.951 | 0.967 | 0.984 | 1.077 | 1.109 | 1.132 | 1.134 |
| 50.00 | 50.00 | | 0.964 | 0.976 | 0.990 | 1.071 | 1.090 | 1.108 | 1.116 |
| 60.00 | 40.00 | | 0.973 | 0.984 | 0.993 | 1.061 | 1.071 | 1.085 | 1.098 |
| 70.00 | 30.00 | | 0.982 | 0.988 | 0.996 | 1.050 | 1.052 | 1.063 | 1.082 |
| 80.00 | 20.00 | | 0.988 | 0.991 | 0.997 | 1.036 | 1.033 | 1.040 | 1.066 |
| 20.00 | 80.00 | 6 - 2 | 0.899 | 0.914 | 0.928 | 1.096 | 1.163 | 1.184 | 1.184 |
| 30.00 | 70.00 | | 0.917 | 0.930 | 0.943 | 1.091 | 1.144 | 1.162 | 1.164 |
| 40.00 | 60.00 | | 0.934 | 0.944 | 0.955 | 1.085 | 1.124 | 1.139 | 1.144 |
| 50.00 | 50.00 | | 0.949 | 0.958 | 0.965 | 1.077 | 1.101 | 1.114 | 1.124 |
| 60.00 | 40.00 | | 0.963 | 0.968 | 0.975 | 1.066 | 1.079 | 1.088 | 1.105 |
| 70.00 | 30.00 | | 0.974 | 0.976 | 0.982 | 1.054 | 1.058 | 1.065 | 1.086 |
| 80.00 | 20.00 | | 0.983 | 0.984 | 0.988 | 1.038 | 1.037 | 1.042 | 1.068 |
| 20.00 | 80.00 | 7 - 1 | 0.879 | 0.884 | 0.898 | 1.105 | 1.185 | 1.195 | 1.196 |
| 30.00 | 70.00 | | 0.900 | 0.904 | 0.914 | 1.099 | 1.162 | 1.171 | 1.174 |
| 40.00 | 60.00 | | 0.918 | 0.923 | 0.928 | 1.092 | 1.137 | 1.146 | 1.152 |
| 50.00 | 50.00 | | 0.936 | 0.939 | 0.943 | 1.083 | 1.112 | 1.120 | 1.131 |
| 60.00 | 40.00 | | 0.952 | 0.954 | 0.956 | 1.071 | 1.087 | 1.094 | 1.110 |
| 70.00 | 30.00 | | 0.965 | 0.966 | 0.969 | 1.057 | 1.064 | 1.068 | 1.090 |
| 80.00 | 20.00 | | 0.976 | 0.976 | 0.978 | 1.040 | 1.041 | 1.044 | 1.071 |
| Variación | | | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 | 0.001 |



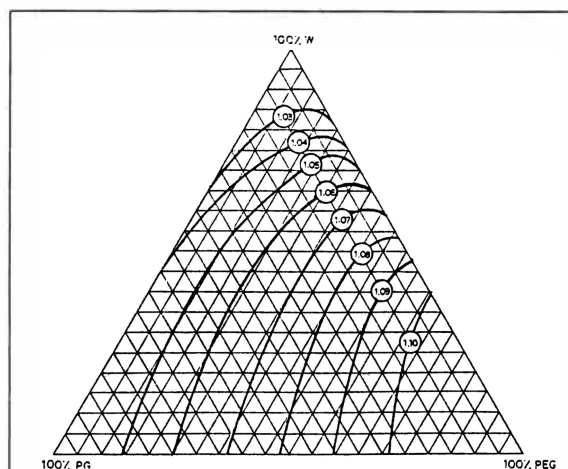
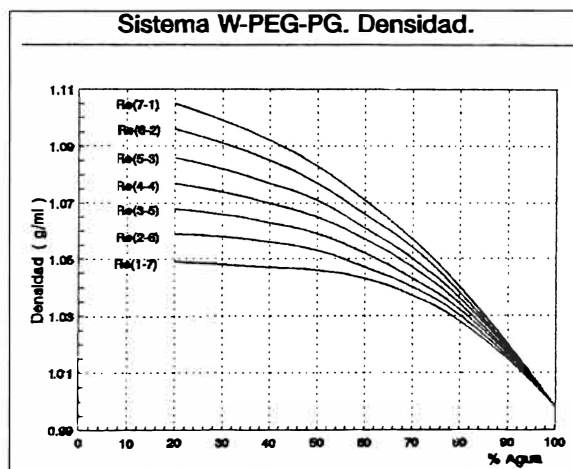
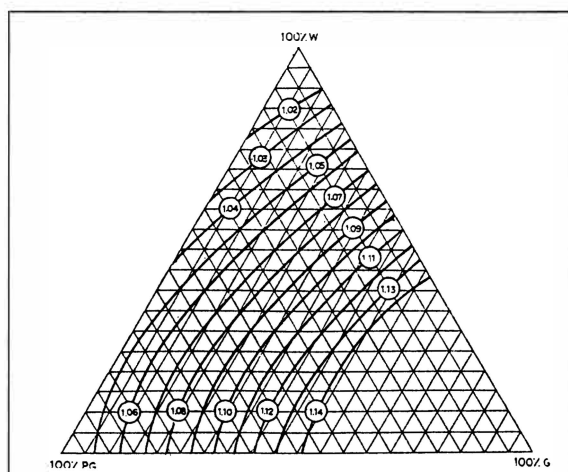
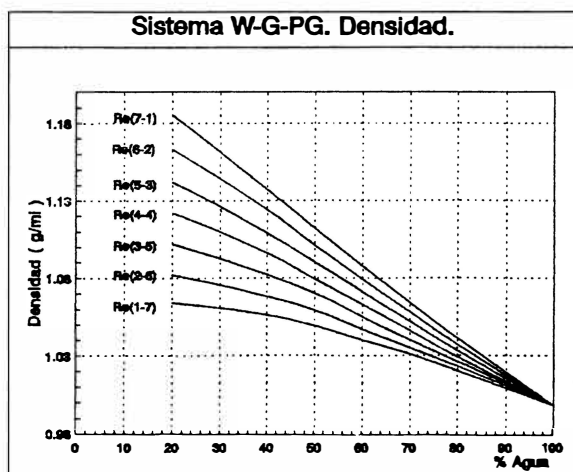
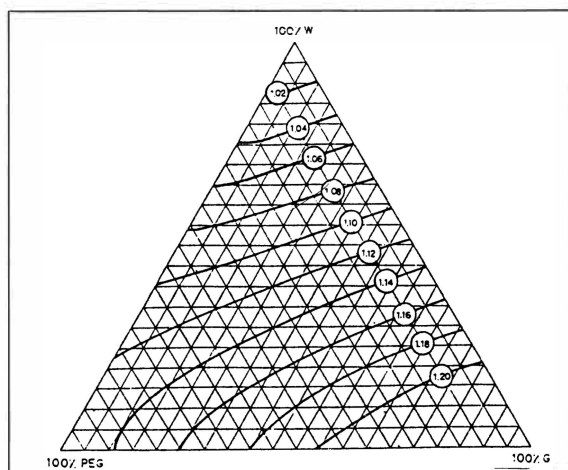
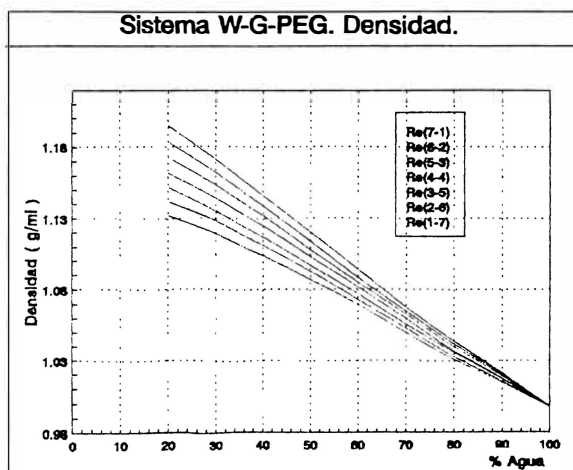
Gráficas 1 y 2. Densidad (g/ml). Sistema Agua - Alcohol - Propilenoglicol. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

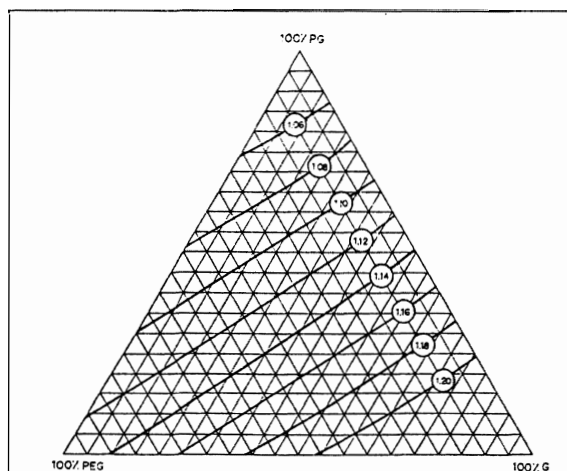
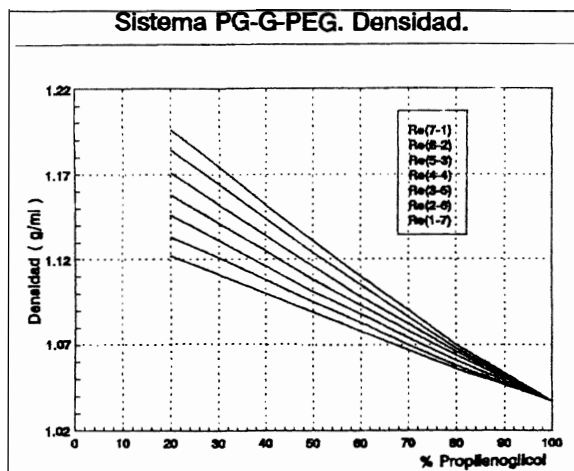


Gráficas 3 y 4. Densidad (g/ml). Sistema Agua - Alcohol - Polietilenoglicol 400. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



Gráficas 5 y 6. Densidad (g/ml). Sistema Agua - Alcohol - Glicerina. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.


 Gráficas 7 y 8 Densidad (g/ml). Sistema Agua - Glicerina - Propilenoglicol. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

 Gráficas 9 y 10. Densidad (g/ml). Sistema Agua - Glicerina - Propilenoglicol. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

 Gráficas 11 y 12. Densidad (g/ml). Sistema Agua - Glicerina - Polietilenoglicol 400. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.



Gráficas 13 y 14. Densidad (g/ml). Sistema Propilenglicol - Glicerina - Polietilenglicol 400. Temp. $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Para observar la incidencia del cambio del alcohol por un poliol, en las gráficas 7 a 12, elaboradas también a partir de la tabla 2 (Sistemas D, E y F), se aprecian desviaciones positivas siguiendo un comportamiento similar al que presentan los sistemas binarios agua-poliol.

Dentro de este grupo, se observa que en los sistemas cuya relación agua-glicerina es constante (Gráficas 9, 12 y 14), si se aumenta la proporción de glicerina, la magnitud de la desviación disminuye hasta un comportamiento casi aditivo, en forma similar al comportamiento del sistema binario agua-glicerina (4). La magnitud de la desviación es mayor al aumentar la proporción de PG en el sistema W-G-PG, si se compara con el aumento de la proporción de PEG en el sistema W-G-PEG.

Además, en el sistema W-PEG-PG (Gráficas 7 y 8), la desviación es muy notoria en todas las proporciones de PEG-PG, aumentando la magnitud de esta desviación al incrementarse la proporción de PG.

En las gráficas 13 y 14 correspondientes al sistema PG-G-PEG, (tabla 2), se observa el efecto de reemplazar el agua por un tercer poliol, el cual se manifiesta por un comportamiento que se acerca a la idealidad, cuando aumenta la proporción de PEG. También se puede observar que la magnitud de la desviación aumenta al incrementarse la proporción de glicerina.

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

Buscando establecer si los métodos matemáticos que determinan el valor de la densidad, para sistemas binarios y algunos ternarios, se ajustan a los valores experimentales obtenidos para los sistemas ternarios estudiados, se evaluó la ecuación 2, informada por Bocanegra y Hernández (5), en la cual, la densidad de la mezcla supone un comportamiento aditivo:

$$D_m = \sum (D_i \cdot X_i) \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde, X_i y D_i corresponden a la fracción en peso y la densidad del componente i puro, respectivamente y D_m es la densidad de mezcla. Además se evaluó la ecuación 3, también desarrollada por Bocanegra y Hernández (5) y definida como:

$$D_m = n_{Dm} \sum ((D_i/n_{D_i}) \cdot X_i) \quad (\text{Ecuación 3})$$

En la cual, D_i , n_{D_i} y X_i corresponden a la densidad, índice de refracción y fracción en peso del componente i puro; D_m y n_{Dm} son la densidad y el índice de refracción de la mezcla. Con estas ecuaciones se calcula el valor de la propiedad y se compara con el valor experimental.

El sistema W-A-PG se toma como ejemplo del grupo agua-alcohol-poliol por presentar el máximo promedio de desviación para las ecuaciones 2 y 3, siendo de 1.47 y 1.55%, respectivamente.

Como modelo del grupo agua-poliol-poliol por presentar el máximo valor de desviación, se escoge el sistema W-PEG-PG con valores de 1.97 y 2.06%, respectivamente.

El sistema PG-G-PEG, presenta desviaciones promedio de 0.41 y 0.36% respectivamente.

En forma general, el sistema W-PEG-PG presenta las máximas desviaciones y el sistema PG-G-PEG, las mínimas. Con los datos obtenidos se puede inferir que las dos ecuaciones son válidas para los sistemas en estudio, ya que la desviación promedio no supera el 2.10%.

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. Helman, J., «*Farmacotecnia Teórica y Práctica*». 1a edición, Compañía Editorial Continental S.A. México D.F., (1980), Tomo II.
2. Jiménez, F., Carreño D. y Martínez, F., *Rev. Col. de Cienc, Quím. Farmac.* En edición.
3. Catálogo. Density Metter Operation Instruction. Anton Paar. KG. Graz. Austria.
4. 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 de Colombia. Bogotá. (1982).
5. 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).