

UN POSIBLE MODELO MATEMATICO PARA LA EVALUACION DE LA CONSTANTE DIELECTRICA APARENTE DE VEHICULOS DISOLVENTES DE INTERES FARMACEUTICO.

*Fernando Jiménez
Helber Barbosa
Emiliano Barreto
Luis López
Ignacio Ramírez*

RESUMEN

En este artículo se presenta un modelo matemático para el cálculo de la constante dieléctrica de un sistema líquido homogéneo de dos o tres componentes, utilizando para tal efecto, el valor del índice de refracción de la mezcla, lo cual constituye una alternativa práctica, económica, sencilla y sensible para la evaluación de la polaridad de posibles vehículos para formas farmacéuticas líquidas homogéneas.

SUMMARY

A very simple and inexpensive method - refraction index of the mixture- was employed for the evaluation of polarity which was correlated with the dielectric constant, and these is usefull for the elaboration of vehicles of homogeneous liquid dosage forms. These mathematical model establish one alternative practic, economic , simple and easy to determinated the polarity of pharmaceutical vehicles. The ecuation for the calculation of the dielectric constants of pharmaceutical vehicles with two o three components was done.

INTRODUCCION

La constante dieléctrica de un vehículo disolvente, no representa una propiedad analítica de determinación habitual, pero debido a que es uno de los factores que afecta tanto la solubilidad como la estabilidad de un soluto en un vehículo líquido (1,2,3,4), es indispensable tenerla en cuenta cuando se enfrenta el problema del diseño de una forma líquida homogénea. Para su determinación cuantitativa se utiliza comunmente un oscilómetro el cual, puede constituir una costosa inversión para un laboratorio de desarrollo de medicamentos.

En la industria farmacéutica, como prueba rutinaria de control, la determinación del índice de refracción, constituye un método analítico sencillo, rápido y sensible para determinar la pureza de las materias primas constituyentes de un medicamento y es utilizable también, como un medio auxiliar para la identificación de componentes líquidos (5,6).

Como una alternativa para la evaluación de la constante dieléctrica a partir de otra propiedad fisicoquímica de fácil determinación y que no

requiera de equipos específicos, se desarrolló un modelo matemático que la relaciona con el índice de refracción del sistema disolvente (7,8,9).

METODOLOGIA

Maxwell (10,11) demostró que el efecto dieléctrico, medido tanto con un capacitor, como por la refracción de la luz, se deben a la constante dieléctrica. Comprobó además que para una sustancia no polar, es decir aquella que no posee un momento dipolar permanente, la constante dieléctrica (D) es igual al cuadrado de su índice de refracción (η) si las variables se miden con un campo eléctrico de la misma frecuencia, es decir:

$$D = \eta^2 \quad [1]$$

Como punto de partida para la deducción de un modelo matemático que relacione [D] con [η] para todo tipo de disolvente, se consideró como hipótesis de trabajo (7,8,9), que para un medio polar debe existir una relación similar y más aún, que independientemente de la polaridad y de la naturaleza del sistema líquido homogéneo en estudio, debe existir un modelo matemático general de la forma:

$$D = \eta^k \quad [2]$$

del cual se deduce $\langle k \rangle$ mediante la relación:

$$k = \frac{\text{Ln } D}{\text{Ln } \eta} \quad [3]$$

Ahora bien, si para los sistemas no polares - próximos a la idealidad- el exponente es una constante, para componentes de alta polaridad deberá existir una relación similar pero en ella el exponente no debe ser una constante, ya que por medio de él se expresa el grado de interacción y por lo tanto dependerá de la proporción y la naturaleza de los constituyentes del sistema.

Por lo tanto, cuando se disponga de una mezcla binaria homogénea de disolventes, es de esperar que el factor $\langle k \rangle$ dependa de la composición y concentración de los componentes del sistema y entonces la ecuación para el cálculo de la constante dieléctrica de la mezcla (D_m) deberá tomar la forma:

$$D_m = (\eta_m)^k \quad [4]$$

Retomado la ecuación [3], se puede deducir que $\langle k \rangle$ debe ser una función de la polaridad y del índice de refracción de los componentes puros; pero, si se toma en consideración sólo lo anterior, (k) sería nuevamente una constante. Para convertir (k) en un valor variable que exprese las modificaciones en la composición y su incidencia en la polaridad final del sistema, se buscó un modelo matemático que permitiera calcular a (k), que incluyera un parámetro característico de cada disolvente puro y que simultáneamente contuviese una variable con la cual fuera posible expresar la composición del sistema. El análisis por regresión lineal de un conjunto de datos experimentales tomados de la bibliografía especializada condujo a proponer la siguiente relación:

$$k = k_1 x_1 + k_2 x_2$$

en donde k_1 y k_2 corresponden al parámetro constante ($\text{Ln } D / \text{Ln } \eta$) de cada componente y x_1 , x_2 a la fracción en peso de cada uno de los disolventes en la mezcla.

Generalizando la ecuación para (i) componentes se tendrá entonces:

$$k = k_1 x_1 + k_2 x_2 + \dots + k_i x_i \quad [6]$$

o en forma abreviada:

$$k = \sum k_i x_i$$

en donde k_1, k_2, \dots, k_i corresponden al parámetro constante ($\ln D / \ln \eta_i$) y x_1, x_2, \dots, x_i a la fracción en peso de cada disolvente (i) en la mezcla.

Como independientemente de la unidad en la cual se exprese la fracción de cada componente (fracción molar, % en peso, % en volumen, etc.) debe satisfacerse con la relación:

$$x_1 + x_2 + \dots + x_i = 1 \quad [7]$$

Entonces reemplazando convenientemente los términos en la ecuación [4] se obtiene:

$$D_m = (\eta_m) \exp(k_1 x_1 + k_2 x_2 + \dots + k_i x_i) \quad [8]$$

$$D_m = (\eta_m) \exp [(\ln D_{x_1} / \ln \eta_1) + \dots + (\ln D_{x_i} / \ln \eta_i)]$$

$$D_m = (\eta_m) \exp [\sum (\ln D_i / \ln \eta_i)] \quad [9] \quad D_m =$$

Las ecuaciones [8 y 9] indican en definitiva, que la constante dieléctrica (D_m) de una mezcla puede calcularse a partir del índice de refracción de la mezcla (η_m), la composición en peso (x_1, \dots, x_i) del sistema y las constantes dieléctricas (D_1, D_2, \dots, D_i) y los índices de refracción (η_1, \dots, η_i) de los componentes puros.

Para verificar la validez del modelo propuesto, se tomaron de la bibliografía (12,13) los datos correspondientes a los índices de refracción y las constantes dieléctricas de mezclas homogéneas binarias de sistemas polares representativos tales como: etanol:agua, etilenglicol:agua, etanol:agua y sacarosa:agua. En las Tablas No 1 a 4, se recopilan los valores experimentales reportados y se comparan con los calculados a partir de la ecuación [9].

En las Figuras No. 1,2,3,4 se ilustra gráficamente la variación de la constante dieléctrica de los sistemas en mención y se comparan con los calculados por la utilización del modelo propuesto en este trabajo y en las Tablas I a IV se

Figura 1. Constante dieléctrica del sistema Alcohol - Agua

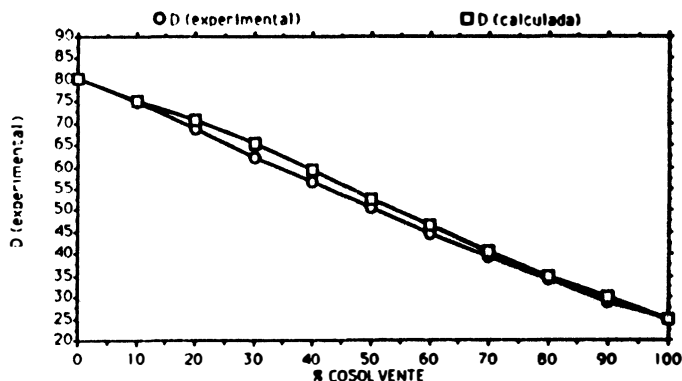


Figura 2. Constante dieléctrica del sistema Etilenglicol - Agua

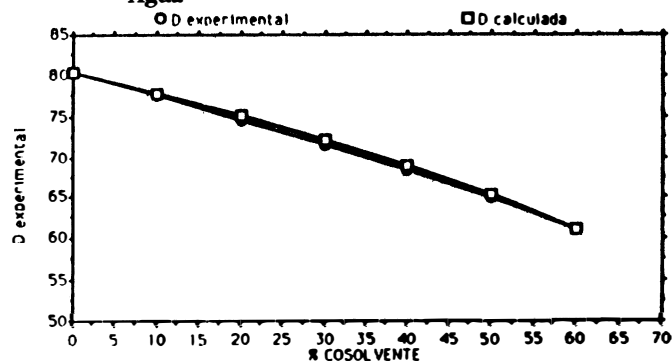


Figura 3. Constante dieléctrica del sistema Glicerina - Agua

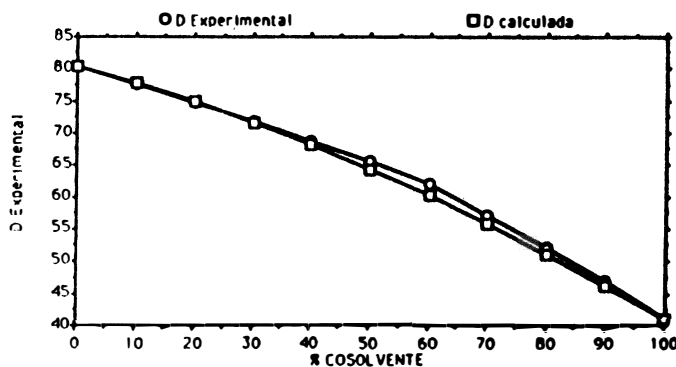
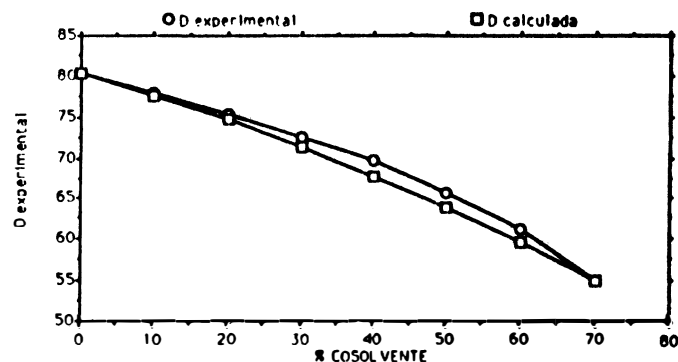


Figura 4. Constante dieléctrica sistema Sacarosa - Agua



ANALISIS DEL SISTEMA ALCOHOL - AGUA - TABLA 1

Count: Covariance: Correlation: R-squared

11 -621.86 -.999 .998

Corr. Coeff. x 1:% COSOLVENTE Y 2: d (calculada)

Count: Covariance: Correlation: R-squared:

11 -628.12 -.99 .998

Corr. Coeff. x 1: D (experimental) y 1: D(calculada)

Count: Covariance: Correlation: R-squared:

11 355.293 .999 .997

One Group Chi-Square X 1: D (experimental Y 1: D (calculada)

DF: Chi-Square: Probability:

10 .589 1

Simple Regression X 1: (experimental) Y 1: D (calculada)

DF: R: R-squared: Adj. R-squared: Std. Error.:

10 .999 .997 .997 1.087

Analysis of Variance Table

Source DF: Sum Squares: Mean Square: F-test:

REGRESION 1 3582.333 3582.333 3031.176

RESIDUAL 9 10.636 1.182 p=.0001

TOTAL 10 3592.969

Simple Regresión X 1: D (experimental) Y 1: D (calculada)

Beta Coefficient Table

Parameter: Value: Std. Err.: Std. Value: t - Value:probability

INTERCEPT .985

SLOPE 1.008 .018 .999 55.056 .0001

Confidence intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	99% Lower:	99% Upper:
MEAN (X, Y)	52.002	53.485	51.678	53.809
SLOPE	.967	1.05	.949	1.068

ANALISIS DEL SISTEMA ETILENOGLICOL-AGUA - TABLA 2

Corr. Coeff. X 1: % COSOLVENTE Y 1: D experimental

Count:	Covariance:	Correlation:	R-squared:
7	-148.683	-.999	.997

Corr. Coeff. X 1: % COSOLVENTE Y 2: D calculada

Count:	Covariance:	Correlation:	R-squared
7	-149	-.996	.993

Corr. Coeff. X 1: D experimental Y 1: D calculada

Count:	Covariance:	Correlation:	R-squared:
7	47.69	.999	.999

One Group Chi-Square X 1: D experimental y 1: D calculada

DF:	Chi-Square:	Probability
6	.013	1

Simple Regression X 1: D experimental Y 1: D calculada

DF:	R:	R- squared:	Adj. R-squared	Std. Error:
6	.999	.999	.999	.246

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESION	1	287.224	287.224	4758.76
RESIDUAL	5	.302	.06	p=.0001
TOTAL	6	287.526		

Beta Coefficient Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value	t-Value:	Probability:
INTERCEP	0.31				
SLOPE	1.004	.015	.999	68.984	.0001

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Lower:	95% Upper:	99% Lower:	99% Upper:
MEAN (X,Y)	71.27	71.747	71.134	71.883
SLOPE	.966	1.041	.945	1.062

ANALISIS DEL SISTEMA GLICERINA-AGUA - TABLA 3

Corr. Coeff. X 1: % COSOLVENTE Y 1: D Experimental

Count:	Covariance:	Correlation:	R-squared:
11	-421.93	-.99	.98

Corr. Coeff. X 1: % COSOLVENTE Y 2: D calculada

Count:	Covariance:	Correlation:	R-squared:
11	168.595	.999	.998

One Group Chi-Square X 1: Experimental y 1: D calculada

DF:	Chi-Square:	Probability:
10	.154	1

Simple Regression X 1: D Experimental Y 1: D calculada

DF:	R:	R-squared	Adj. R-squared:	Std. Error.
10	.999	.998	.997	.662

Analysis of Variance Table

Source:	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESION	1	1721.536	1721.536	3933.016
RESIDUAL	9	3.939	.438	p=0.0001
TOTAL	10	1725.476		

Beta Coefficient Tawble

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std. Value:	t-Value:	Probability
INTERCEPT	-1.953				
SLOPE	1.021	0.16	.999	62.714	.0001

Conficende Intervals Table

Parameter:	Value:	Std. Err.:	Std Value:	t-Value:	Probability:
INTERCEPT	-1.953				
SLOPE	1.021	0.16	.999	62.714	.0001

Confidence Intervals Table

Parameter:	95% Upper:	95% Lower:	99% Upper:	99% Upper
MEAN (X, Y)	62.415	63.318	62.218	63.515
SLOPE	.984	1.058	.968	1.074

ANALISIS DEL SISTEMA SACAROSA-AGUA - TABLA 4

Corr. Coeff. X 1: %COSOLVENTE Y 1: D calculada

Count: Covariance: Correlation: R-squared:

8	-217.064	-.996	.992
---	----------	-------	------

Corr. Coeff X 1: % COSOLVENTE Y2: D experimental

Count: Covariance: Correlation: R-squared:

8	-209.636	-.985	.971
---	----------	-------	------

One Group Chi-Squere X 1: D calculada Y 1: D experimental

DF: Chi-Square: Probability:

7	.182	1
---	------	---

Simple Regression X 1: D calculada Y 1: D experimental

DF: R: R-squared: Adj.R-squared: Std. Error:

7	.996	.992	.991	0.84
---	------	------	------	------

Analysis of Variance Table

Source	DF:	Sum Squares:	Mean Square:	F-test:
REGRESION	1	523.73	523.73	742.681
RESIDUAL	6	4.231	.705	p= .0001
TOTAL	7	527.961		

Beta Coefficient Table

Parameter: Value: Std. Err.: Std. Value: t-Value: Probability:

INTERCEPT	2.878				
-----------	-------	--	--	--	--

SLOPE	.972	.036	.996	27.252	.0001
-------	------	------	------	--------	-------

Confidence Intervals Table

Parameter: 95% Lower: 95% Upper: 99% Lower: 99% Upper:

MEAN (X, Y)	69.032	70.485	68.658	70.86
SLOPE	.885	1.06	.84	1.105

recopilan los resultados del análisis de correlación y de regresión para los datos experimentales y los calculados.

Del tratamiento estadístico aplicado se puede concluir que no existe diferencia significativa entre los datos de referencia y los estimados mediante el modelo matemático propuesto, a los niveles del 95 y el 99 % de confianza respectivamente. Por lo tanto, la ecuación [9] puede ser utilizada como modelo teórico para el cálculo de la constante dieléctrica de los sistemas estudiados. La aplicabilidad de la Ecuación [9] se verificó efectuando el mismo análisis para los vehículos disolventes comúnmente utilizados en el diseño de formas líquidas homogéneas como son:

Soluciones acuosas de propilenoglicol, polietilenoglicol (400) y glicerol; soluciones etanólicas de propilenoglicol, polietilenoglicol (400) y glicerol; mezclas binarias de los polioles: propilenoglicol:polietilenoglicol400: glicerina; y los sistemas mas comunes en vehículos farmacéuticos de administración oral tales como Etanol:agua; sacarosa:alcohol:agua; sacarosa: agua y sorbitol:alcohol:agua (7,8,9), encontrándose que el modelo permite el cálculo de la constante dieléctrica de un vehículo disolvente con un error menor al 5%.

CONCLUSIONES.

El modelo propuesto en este artículo, puede constituir una extensión a la ecuación clásica de Maxwell (10,11) quien la propuso para sistema no polares mientras que la ecuación [9] constituye una ampliación del concepto original y puede ser utilizada para vehículos polares. Adicionalmente, al utilizar la ecuación parámetros no empíricos, permite una interpretación del concepto de polaridad y la descripción fiel

del comportamiento de la constante dieléctrica de un sistema líquido homogéneo.

Dentro de un nivel de confianza del 99 %, el modelo matemático propuesto permite calcular la constante dieléctrica de un vehículo a partir del conocimiento o la determinación experimental de su índice de refracción.

Mediante la determinación práctica del índice de refracción de un sistema disolvente, como análisis rutinario del laboratorio, es posible derivar una información fundamental para el diseño de vehículos disolventes como lo es su polaridad.

Utilizando un equipo sencillo (un refractómetro de Abbe) y un procedimiento simple que requiere de una muestra pequeña (alrededor de 0.2 mL), es posible reemplazar un equipo de no fácil disponibilidad en el laboratorio (un oscilómetro) y calcular con un margen de error inferior al 5% la constante dieléctrica de un vehículo disolvente.

Más que una prueba rutinaria de pureza, el índice de refracción permite la determinación indirecta de una propiedad fisicoquímica fundamental de un sistema líquido homogéneo, como lo es su polaridad.

Con la utilización del modelo matemático desarrollado se propone una alternativa económica, rápida, sencilla, sensible y reproducible para la determinación de la polaridad de vehículos utilizados en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) Martin A., Swarbrick J., *Physical Pharmacy*, Physical and Chemical principles in the Farmaceutical Sciences; Lea and Febiger Ed., Philadelphia, 1983
- (2) *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition, Philadelphia College of Pharmacy and Sciences; Mack Publishing Co., Pennsylvania, 1985

- (3) Lachman L., Lieberman H., Kanig J., **The theory and practice of Industrial Pharmacy**, Lea and Febiger Ed., Philadelphia, 1986
- (4) Banker G., Rhodes C., **Modern Pharmaceutics**, Vol 40, Marcel Dekker Ed., New York, 1990
- (5) **British Pharmacopeia**, Published on the recommendation of the Medicines Commission, London, 1988
- (6) The United States Pharmacopeia, XXII revision, The United States Pharmacopeia Convention, Rockville, 1990
- (7) López L., Ramirez I., Determinación de algunas constantes fisicoquímicas en vehículos disolventes de uso farmacéutico. Parte I; Trabajo de grado, Universidad Nacional de Colombia, 1982
- (8) Bocanegra M., Hernandez H., Determinación de algunas constantes fisicoquímicas en vehículos disolventes de uso farmacéutico. Parte II; Trabajo de grado, Universidad Nacional de Colombia, 1985
- (9) Dávila J., Romero A., Determinación de algunas constantes fisicoquímicas en vehículos disolventes de uso farmacéutico. Parte III; Trabajo de grado, Universidad Nacional de Colombia, 1986
- (10) Moore W., **Basic Physical Chemistry**, Prentice Hall Inc., New Jersey, 1983
- (11) Shoemaker D., Garland C., **Experiments in Physical Chemistry**, 5th Edition, Mc Graw Hill Ed., Singapore, 1989
- (12) Akerlof G., *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 4125, 1932
- (13) Sorby D., Grace L and Horowitz K., *J. Pharm. Sci.*, 54, 1811, 1965