

INFLUENCIA DE LA CONSTANTE DIELECTRICA EN LA SOLUBILIZACION DEL DIAZEPAM

*María Cristina Neira O.

*Fernando Jiménez M.

**Luisa Fernanda Ponce de León

I. INTRODUCCION

Uno de los problemas más frecuentes en la formulación de vehículos farmacéuticos lo constituye la baja solubilidad de los principios activos en aquellos solventes de uso corriente.

La manera más simple de abocar este inconveniente es tratar de solubilizar el principio activo no hidrosoluble, por alguno de los distintos métodos disponibles para ello como el empleo de agentes tensioactivos, cosolvencia, complejación, etc., o recurriendo a la formulación de sistemas heterodispersos lo que conlleva problemas mayores en la estabilidad y limita las vías de administración.

Como una posible solución a los inconvenientes anteriores, se ideó este proyecto con el fin de establecer una técnica lógica y ordenada que permita la adecuada formulación de vehículos que constituyan soluciones verdaderas.

II. REVISION BIBLIOGRAFICA

1. Reseña bibliográfica del Diazepam

El Diazepam, conocido medicamento tranquilizante, corresponde químicamente al 7-cloro-1,3- dihidro-1-metil-5- fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; es oficial en la U.S.P. XIX (1), la cual lo describe como "Polvo cristalino

* Estudiantes de tesis.

** Profesora asistente — Departamento de Farmacia.

blanco amarillento, prácticamente inodoro; poco soluble en alcohol y francamente soluble en cloroformo". En ella además se hace mención del producto inyectable como "Solución estéril de Diazepam en un medio adecuado con un contenido de 10 mg en 2 ml y un pH de 6.2 a 6.9".

En la actualidad, no existe información bibliográfica en cuanto a su valor cuantitativo de solubilidad en agua u otro solvente, como tampoco para su constante de basicidad o su estabilidad en diferentes medios (2,3).

En 1969 Takacs y Nagi (4) produjeron soluciones inyectables de Diazepam de 5 mg por ml en soluciones de glicofurol al 50% en peso. En 1970 Cartensen (5) obtuvo una concentración de Diazepam de 5 mg por ml, utilizando el sistema polietileno glicol 400 y agua (9:1) peso a volumen; posteriormente el mismo investigador (6) mantuvo esta concentración en un vehículo de polietileno glicol 400-alcohol del 95%-agua (60:15:25) en peso.

2. Constante dieléctrica

En los estudios de la solubilidad de una sustancia en un medio dado, es necesario considerar los efectos químicos (tales como reacciones de neutralización ácido-base interpretadas bajo la teoría de Lewis), estructurales (como presencia de grupos hidrofílicos y/o lipofílicos y balance de los mismos) y eléctricos (momento dipolar, constante dieléctrica, fuerzas de Van Der Waals, de London, electrostáticas, etc.) que conducen a las interacciones mutuas entre el soluto y el disolvente.

Como todos estos fenómenos se encuentran inter-relacionados y sus efectos convergen hacia las manifestaciones eléctricas, el evaluar estas últimas permitirá resolver en gran parte el problema de la incorporación de sólidos a formas líquidas.

Para que un soluto se disuelva en un líquido, es necesario que el segundo disgregue las moléculas del primero y facilite de esta manera su solvatación; este proceso depende tanto de la constante dieléctrica (D) del solvente como de la polaridad de las moléculas del soluto y el disolvente.

A mayor carácter polar del soluto, mayor fuerza de atracción entre sus moléculas y por lo tanto mayor resistencia a la disgregación; matemáticamente la atracción se expresa por la ecuación de Coulomb:

$$F = \frac{q_1 q_2}{r^2} \quad (1)$$

Siendo F la constante de atracción o repulsión en dinas, existente entre dos partículas con cargas q_1 y q_2 respectivamente, que se encuentran separadas una distancia de r cm.

Se ha demostrado experimentalmente que para disminuir F es necesario recurrir al empleo de solventes de alta D y esto implica que la fuerza de

atracción entre las moléculas de un soluto sea inversamente proporcional a la constante dieléctrica del solvente, por consiguiente, en aquellas soluciones en que tiene lugar la formación de iones, la ecuación que agrupa todos los términos mencionados será:

$$F = \frac{q_1 q_2}{Dr^2} \quad (2)$$

que corresponde a la definición matemática de la constante dieléctrica (7, 8, 9).

Para calcular la constante dieléctrica resultante al mezclar dos o más solventes, se emplean dos ecuaciones básicas a saber: la Termodinámica de Clausius Massoti (10):

$$\left(\frac{D-1}{D+2} \right) \left(\frac{1}{d} \right) \sum_{i=1}^n M_i X_i = \sum_{i=1}^n \left(\frac{D_i-1}{D_i+2} \right) \left(\frac{M_i X_i}{d_i} \right) \quad (3)$$

en la cual D representa la constante dieléctrica de la mezcla y d su densidad; D_i , la constante dieléctrica del componente i puro, M_i su peso molecular, d_i su densidad y X_i su fracción molar.

Y la ecuación sencilla desarrollada por Moore (11):

$$D = \sum_{i=1}^n D_i C_i \quad (4)$$

en la cual C_i representa el porcentaje (en peso, volumen o fracción molar) del componente i en la mezcla y D, D_i los valores anteriormente definidos.

El valor de D que permite la máxima solubilidad (S) de un soluto en un sistema dado, se conoce como el Requerimiento Dieléctrico del Solute (RDS). Sin embargo, es posible que exista una relación lineal - directa o inversa - entre S y D o que por el contrario, la representación gráfica de las dos variables presente uno o varios máximos y esto implica, que cada solución debe estudiarse independientemente puesto que cada sistema tiene un comportamiento específico (12, 13, 14, 15, 16).

III. METODOS

Para determinar cuantitativamente el Diazepam, se estandarizaron previamente dos técnicas de valoración fotométrica. En una de ellas se utilizó áci-

do sulfúrico en alcohol etílico, estudiando el efecto hipocrómico debido al contenido de agua; y la normalidad del ácido sobre las soluciones de Diazepam y luego, se establecieron las condiciones óptimas-ácido sulfúrico 0.1 N en alcohol del 95% en peso - y una longitud de onda de 368 nm. En el segundo método, se utilizó Cloroformo neutro a 315 nm.

Las dos técnicas fueron analizadas estadísticamente para determinar su precisión, reproducibilidad y nivel de confianza.

Para determinar la solubilidad del Diazepam, se utilizaron frascos viales de 20 ml saturando en ellos, 10 ml de cada vehículo con el fármaco.

Los viales una vez cerrados con agrafe, se colocaron en una canastilla y se sometieron a vibración por espacio de 30 minutos a una intensidad de 15 m/s^2 en un vibrador MLW modelo NTS 1. Terminada la operación se colocó la canastilla en un baño de agua con control de temperatura a $20 \pm 0.5^\circ \text{C}$ durante 24 horas.

Transcurrido este lapso, se tomaron muestras del líquido sobrenadante sin retirar los frascos del termostato. Para tal fin, se emplearon pipetas de 1 y 2 ml en cuyo extremo se acondicionó un dedal de papel de filtro cuantitativo Whatman No. 4.

La cantidad de Diazepam solubilizado en cada sistema, se determinó por fotometría al ultravioleta utilizando ácido sulfúrico 0.1 N en alcohol (95% en peso) a 368 nm o Cloroformo a 315 nm y un espectrofotómetro Perkin Elmer Coleman 139.

Las constantes dieléctricas de los solventes puros y de sus mezclas binarias o ternarias, se determinaron por lectura directa en el oscilómetro Sargent modelo V el cual fue previamente calibrado a $25 \pm 0.1^\circ \text{C}$ con mezclas de dioxano y agua desmineralizada por una columna Barnstead modelo MMO.

Por existir un número de muestras bastante elevado que hacía imposible la determinación de la constante dieléctrica a cada una de ellas, se realizó un muestreo estadístico de selección.

Ante la imposibilidad de evaluar las constantes dieléctricas a la misma temperatura a la cual se estudió la solubilidad (20°C), se hizo necesario recurrir a la deducción de ecuaciones matemáticas para la corrección de los resultados.

IV. RESULTADOS

1. Solubilidad del Diazepam en agua y algunos vehículos perorales.

Los datos de la tabla I contienen los resultados obtenidos en la determinación de la solubilidad del Diazepam en el agua, trabajando con dos tama-

TABLA I

DETERMINACION DE LA SOLUBILIDAD DEL DIAZEPAM EN AGUA
A PARTIR DE DOS TAMAÑOS DE PARTICULA DIFERENTES

Especificación	Cristales	Pulverizado
Diámetro medio (micras)		
Aritmético (da)	48.25	4.55
De superficie (ds)	60.60	6.10
De volumen (dv)	33.50	7.45
De volumen superficie (dvs)	102.00	11.10
Superficie específica		
Por unidad de peso (Sw)	128.0 cm ² /g	1180.0 cm ² /g
Por unidad de volumen (Sv)	588 cm ² /cm ³	5410.0 cm ³ /g
Solubilidad del diazepam	Sc	Sp
	44.40	44.50
	43.60	43.90
(μg/ml)	39.00	39.65
	39.80	40.15
	40.20	44.80
Promedio ± 2σ	41.40 ± 4.85	42.60 ± 4.98

ños de partícula diferentes, cuyas características micromeríticas determinadas por microscopía se encuentran en la misma tabla.

A pesar de que Sp es ligeramente mayor que Sc, sólo se podría afirmar que la reducción del tamaño de partícula aumenta la solubilidad del Diazepam, si se comprobara que los resultados corresponden a muestras diferentes. Recurriendo al método del t student se concluyó que desde un punto de vista estadístico, no hay razón para considerar los resultados diferentes, por consiguiente, con un nivel del 99% de confianza los resultados pueden considerarse pertenecientes a la misma muestra.

La solubilidad del Diazepam en los solventes puros se ilustra comparativamente en la figura 1 y los resultados obtenidos en algunos vehículos de uso peroral se muestran en las figuras 2 y 3.

Se dedujo como modelo matemático que la solubilidad del Diazepam en soluciones de Sacarosa, se pueden expresar como:

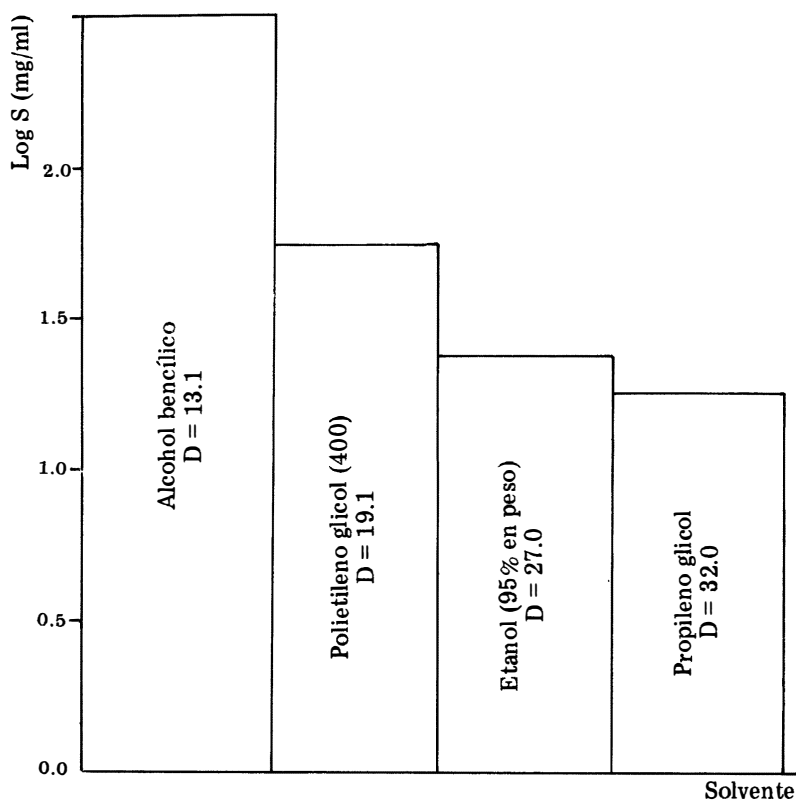
$$S = S_0 e^{(3.714 A_z)} \quad (5)$$

en donde S corresponde a la solubilidad (μg/ml), alcanzada en una solución acuosa de sacarosa de composición Az (gramos de sacarosa/100 ml de solución) y S₀ la solubilidad del Diazepam en agua.

FIGURA 1

SOLUBILIDAD COMPARATIVA DEL DIAZEPAM A 20 °C
EN ALGUNOS SOLVENTES PUROS

D = CONSTANTE DIELECTRICA



De igual forma, en soluciones acuosas de sorbitol la solubilidad S del Diazepam se puede expresar:

$$S = 65.916 e^{(2.255B)} \quad (6)$$

siendo B el porcentaje (P/V) de sorbitol y $30\% \leq B \leq 70\%$.

Las ecuaciones (5) y (6) —expresando S en $\mu\text{g/ml}$ — deben utilizarse con un criterio adecuado. Lo anterior tiene su fundamento en el hecho de que el vehículo empleado para disolver el Diazepam, es de por sí una solución en agua de un compuesto de limitada solubilidad. Debe esperarse entonces, que dichas ecuaciones tengan un ámbito de validez, el cual se extiende hasta donde la concentración de sacarosa o sorbitol se acerca a su límite de solubilidad. En dicho intervalo, el comportamiento del vehículo con respecto al Diazepam es el mismo, pero a medida que se vaya alcanzando la saturación, se presentarán otros fenómenos que por interacción, resultarán en una disminución de la solubilidad del Diazepam.

FIGURA 2

SOLUBILIDAD DEL DIAZEPAM EN SOLUCIONES
ACUOSAS DE SORBITOL

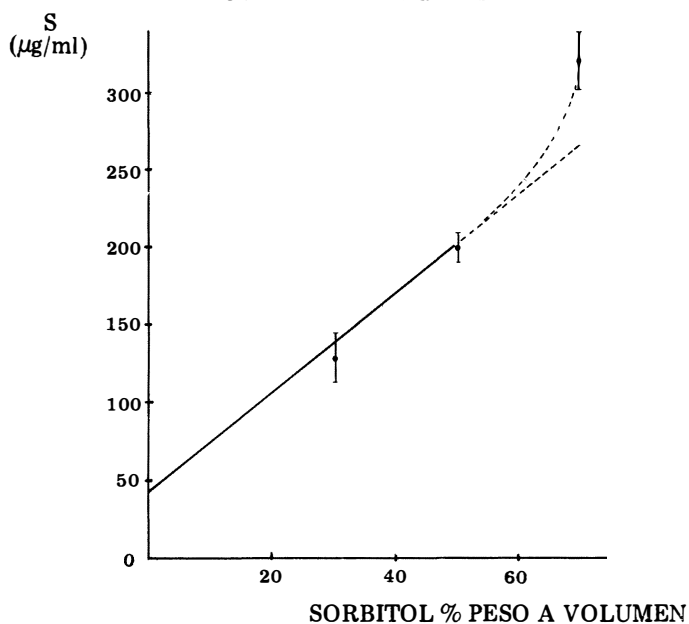


FIGURA 3

SOLUBILIDAD S DEL DIAZEPAM EN SOLUCIONES
ACUOSAS DE SACAROSA A 20 °C

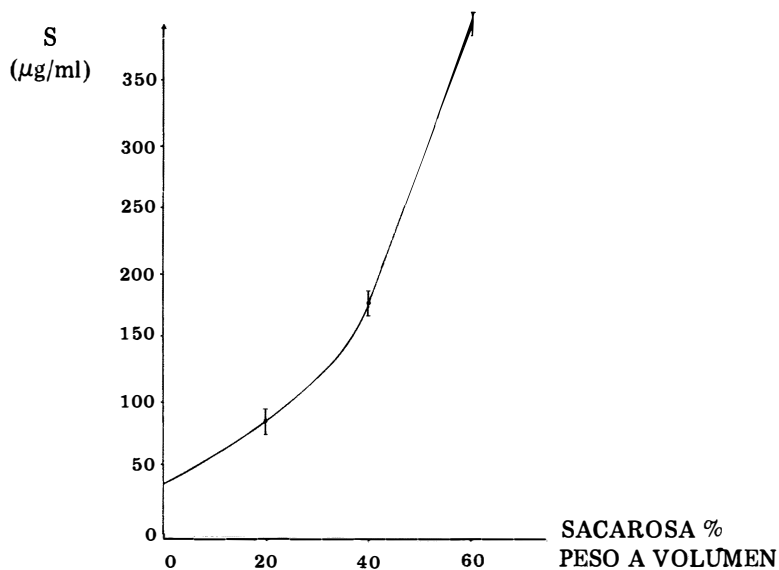


FIGURA 4a

SOLUBILIDAD S DEL DIAZEPAM (mg/ml)
EN MEZCLAS DE DIOXANO-AGUA A 20 °C

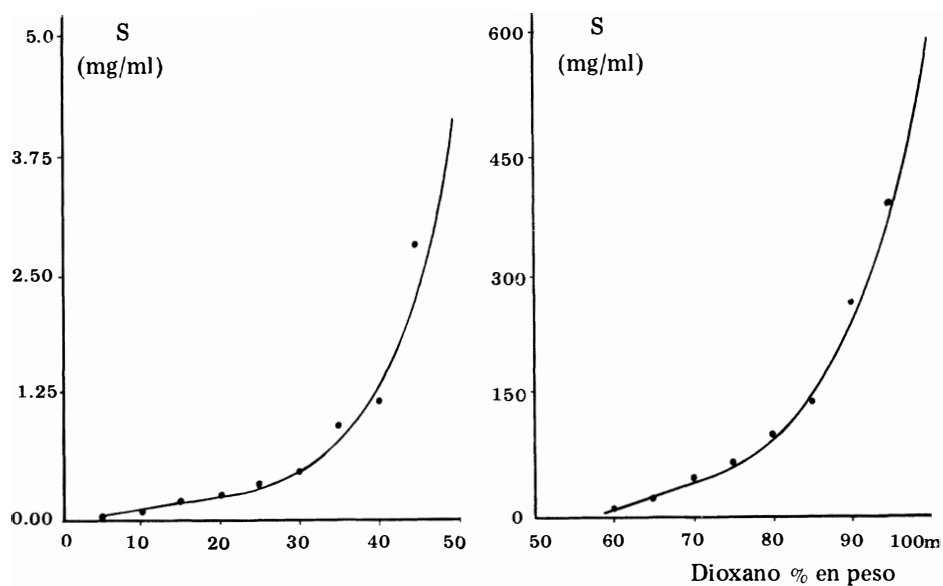
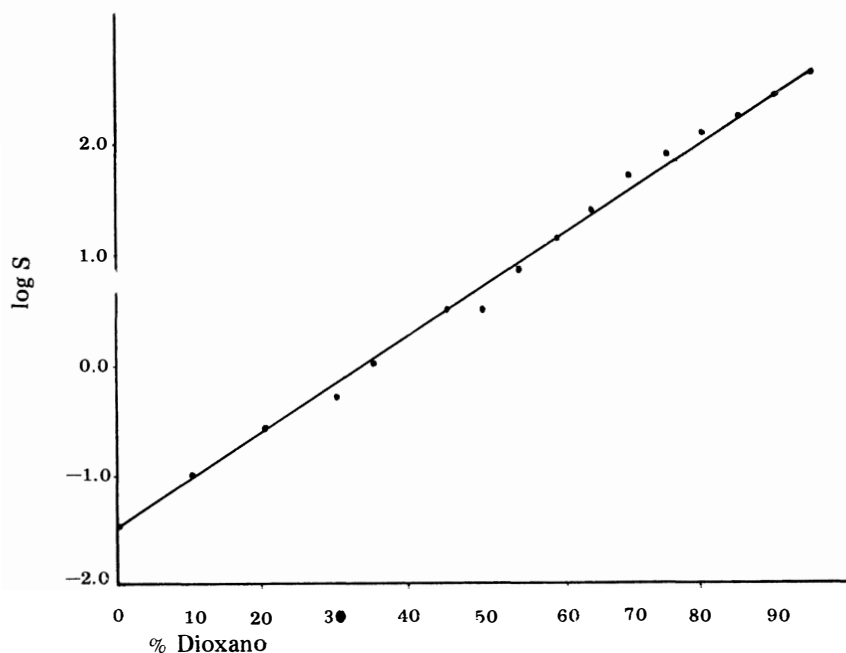


FIGURA 4b

LOGARITMO DE LA SOLUBILIDAD S DEL DIAZEPAM (mg/ml)
CONTRA EL % EN PESO DE DIOXANO EN LA MEZCLA



2. Solubilidad del Diazepam en dioxano-agua

Los resultados experimentales de la solubilidad del Diazepam a 20°C en mezclas de dioxano-agua se presentan en la figura 4a.

Al tener la curva un comportamiento no lineal, se ajustó a una recta como se observa en la figura 4b la cual con un coeficiente de correlación de 0.9910 satisface la expresión:

$$\text{Log } S = 4.280 X - 1.443 \quad (7)$$

que se puede transformar a una relación exponencial de la forma:

$$S = 0.0361 e^{(9.855 X)} \quad (8)$$

Al ser una relación lineal, no existen máximos matemáticos de solubilidad sino por el contrario, ésta aumenta progresivamente cuando se incrementa el porcentaje en peso de dioxano en la mezcla; sin embargo, experimentalmente el Diazepam presenta una solubilidad máxima la cual se alcanza en dioxano puro.

3. Solubilidad del Diazepam en mezclas hidro-alcohólicas

Los resultados experimentales de la solubilidad del Diazepam en mezclas binarias de alcohol-agua, se presentan en la figura 5a.

Al indicar la gráfica una posible relación exponencial se trataron de llevar los datos a una expresión lineal mediante la elaboración de la figura 5b. En ella se observa que no es posible obtener una recta única, pues existe un cambio de pendiente a un valor próximo al 40% de alcohol.

Para porcentajes de alcohol (AL) dentro del intervalo 40-95% en peso, la recta con un coeficiente de correlación de 0.9954 satisface la ecuación:

$$\text{Log } S = 1.4870 \text{ AL} - 0.03621 \quad (9)$$

la cual, expresada en forma exponencial corresponde a:

$$S = 0.920 e^{(3.4239 \text{ AL})} \quad (10)$$

para S en mg/ml.

A diferencia de los otros casos estudiados, la solubilidad del Diazepam en un sistema alcohol-agua no se ajusta a una ecuación única similar a las exponenciales (5), (6) y (8). Esto es un indicio de que los fenómenos de interacción soluto-solvente y solvente-solvente son más complejos que en los otros sistemas mencionados anteriormente.

FIGURA 5a

SOLUBILIDAD (S) DEL DIAZEPAM EN
MEZCLAS BINARIAS DE ALCOHOL-AGUA A 20° C

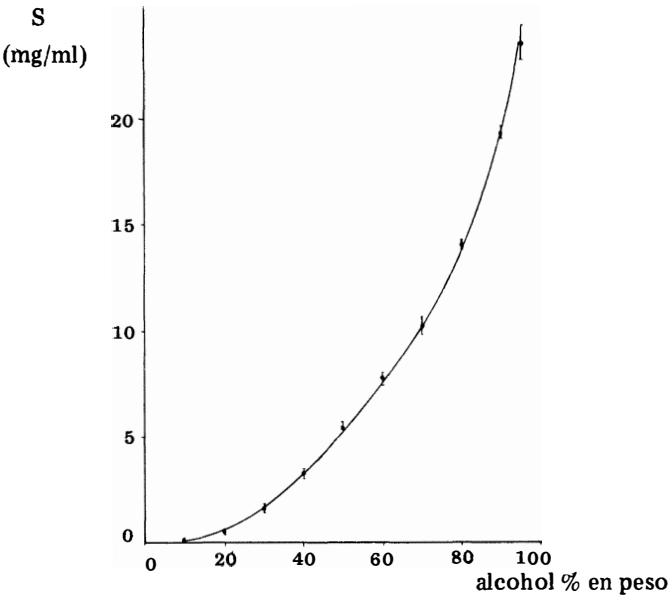
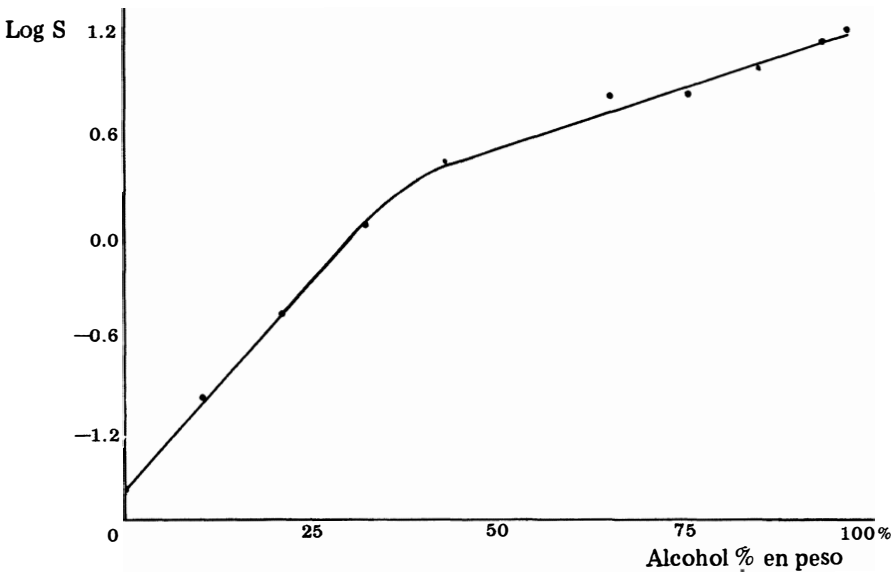


FIGURA 5b

LOGARITMO DE LA SOLUBILIDAD S DEL DIAZEPAM (mg/ml)
CONTRA EL % EN PESO DE ALCOHOL EN LA MEZCLA



4. Diseño de mezclas de solventes

Para la elaboración de posibles vehículos, se seleccionaron cinco solventes básicos a saber: polietileno glicol 400, propileno glicol, alcohol bencílico, alcohol etílico comercial y agua. Las posibles combinaciones de éstos formando sistemas binarios y ternarios pudo calcularse por medio de la ecuación:

$${}_nC_r = \frac{n!}{r!(n-r)!}$$

Si consideramos además, que cada uno de los constituyentes pudo estar entre 1 y 99 en los sistemas binarios y entre 1 y 98 en los ternarios, el número de vehículos posibles es tan elevado que resultaría prácticamente imposible determinar la constante dieléctrica de cada uno de ellos.

Por esta razón, se optó por elaborar mezclas seleccionadas al azar y determinar su lectura en el oscilómetro para luego hallar D por interpolación en la curva de calibración. Como se conocía la composición de la mezcla se calculaba la D según la ecuación (4) y por último se evaluaba la desviación teórico-práctica de acuerdo al porcentaje de desviación (%E) dado por:

$$\%E = \frac{D_c - D_e}{D_e} \times 100 \quad (11)$$

en la que D_c representa la constante dieléctrica calculada y D_e la constante dieléctrica experimental.

FIGURA 6a

DIAGRAMA DE FASES PARA EL
SISTEMA: ALCOHOL
BENCILICO-POLIETILENO GLICOL
(400)-AGUA

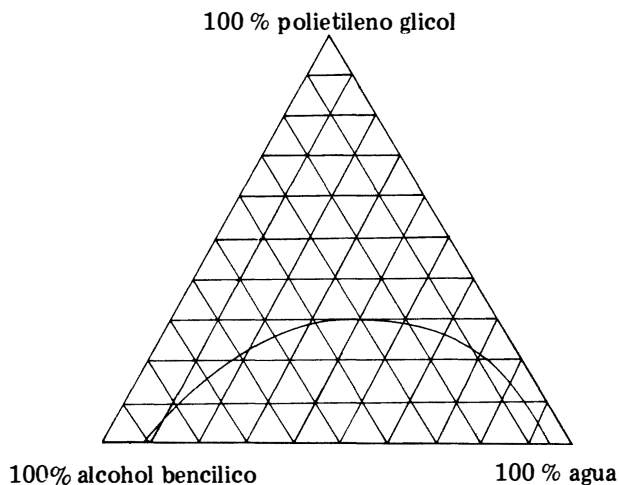


FIGURA 6b

RELACION ENTRE LA CONSTANTE
DIELECTRICA APARENTE Y EL
DIAGRAMA DE FASES DEL SISTEMA

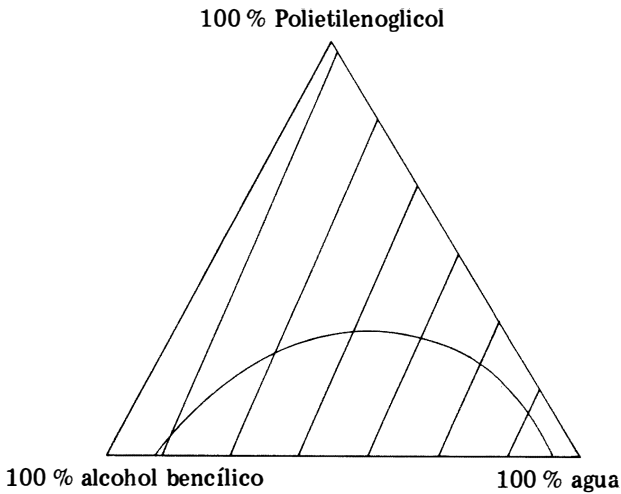


FIGURA 7a.

DIAGRAMA DE FASES PARA
EL SISTEMA: ALCOHOL
BENCILICO-PROPILENO
GLICOL-AGUA

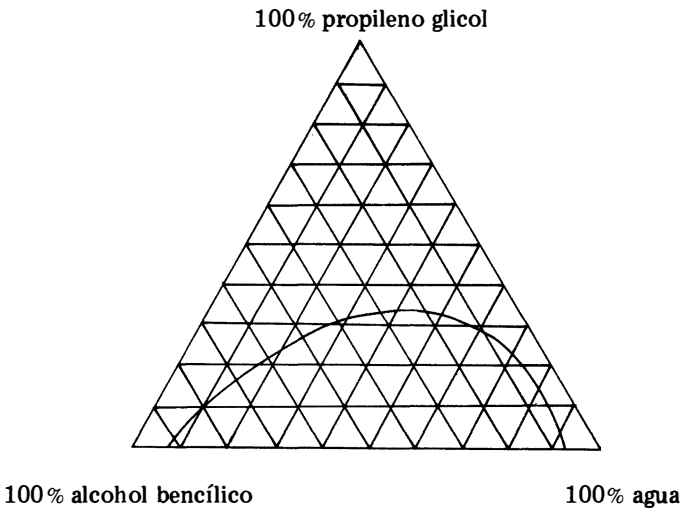


FIGURA 7b.

RELACION ENTRE LA CONSTANTE
DIELECTRICA APARENTE Y EL
DIAGRAMA DE FASES DEL SISTEMA

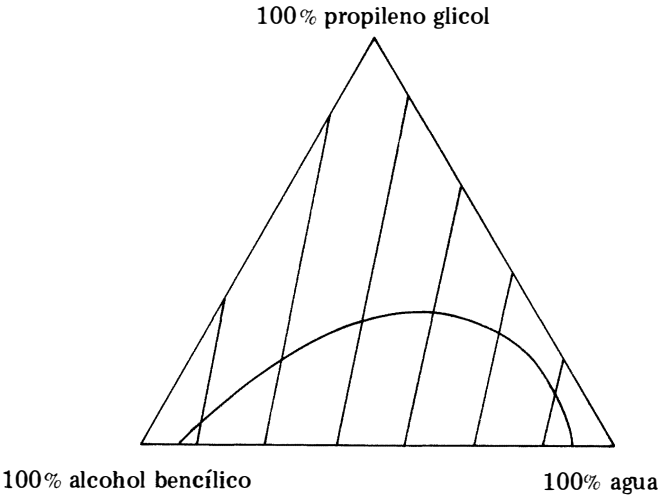


FIGURA 8

CONSTANTE DIELECTRICA
APARENTE PARA LAS MEZCLAS DE
PROPILENO GLICOL-POLIETILENO
GLICOL 400-AGUA

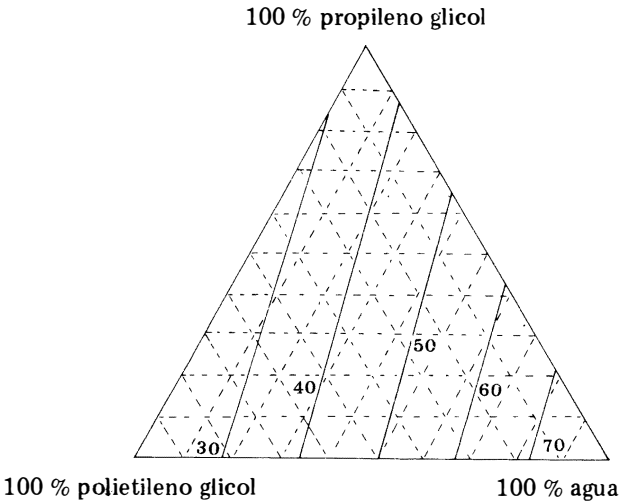


FIGURA 9

**CONSTANTE DIELECTRICA
APARENTE PARA LAS MEZCLAS DE
POLIETILENO GLICOL-ALCOHOL
BENCILICO-ALCOHOL DEL
95 % EN PESO**

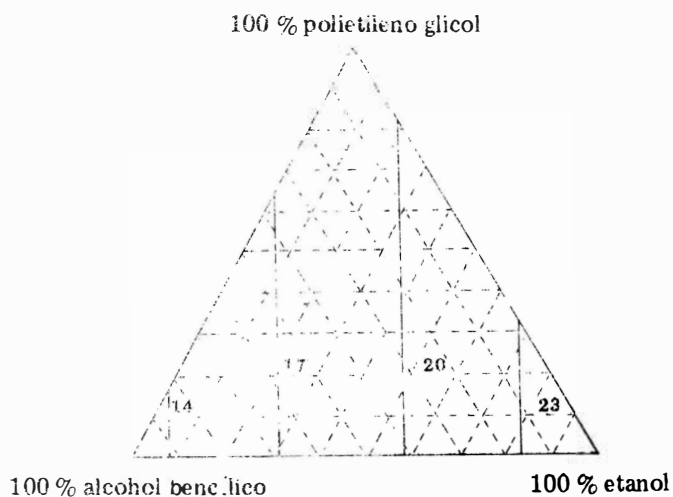


FIGURA 10

**CONSTANTE DIELECTRICA
APARENTE PARA LAS MEZCLAS DE
PROPILENO GLICOL-ALCOHOL
BENCILICO-ALCOHOL DEL
95 % EN PESO**

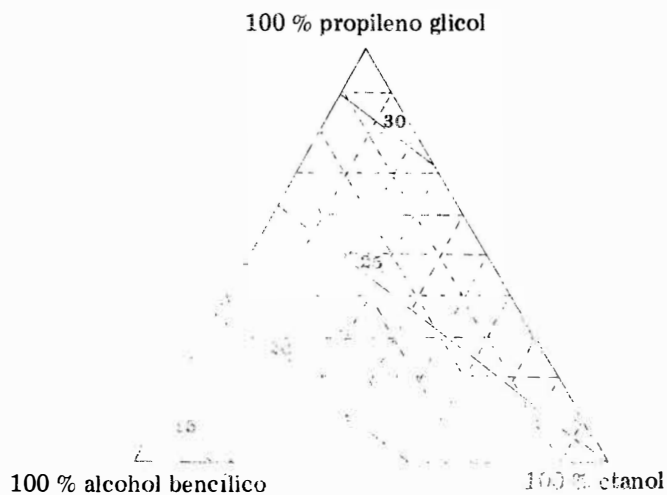


FIGURA 11

**CONSTANTE DIELECTRICA
APARENTE PARA LAS MEZCLAS DE
PROPILENO GLICOL-ALCOHOL
BENCILICO-POLIETILENO
GLICOL 400**

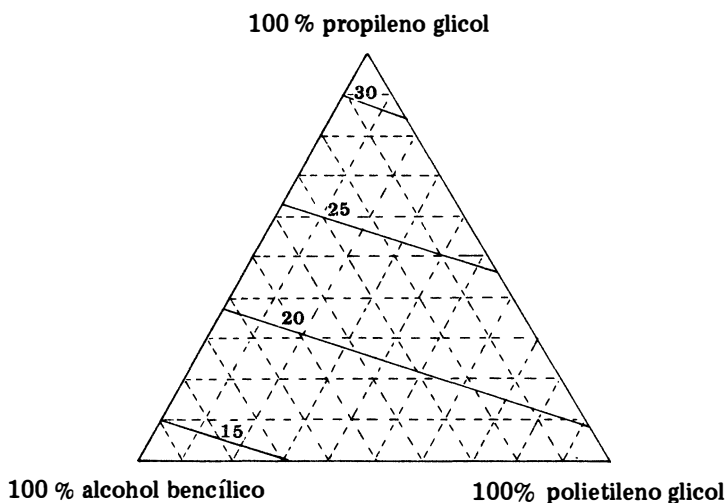
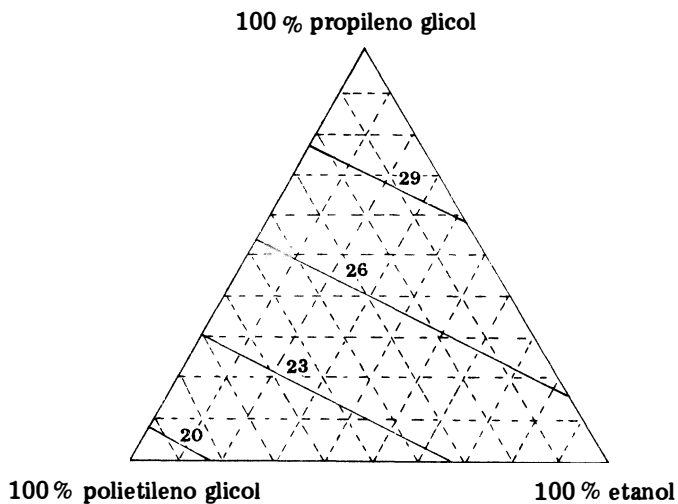


FIGURA 12

**CONSTANTE DIELECTRICA
APARENTE PARA LAS MEZCLAS DE
PROPILENO GLICOL-POLIETILENO
GLICOL 400-ALCOHOL DEL
95 % EN PESO**



Los resultados experimentales se ajustaron a los valores calculados según la ecuación (4) con una desviación máxima del 2.5 % y esto facilitó en parte, la elaboración de los diagramas correspondientes, algunos de los cuales se presentan en las figuras 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12. Estas son representaciones similares a los sistemas ternarios convencionales en los cuales están señaladas las mezclas de dos o tres componentes que presentan una constante dieléctrica calculada, igual a la señaladas por la línea continua.

Para la determinación de las constantes dieléctricas teóricas de las mezclas de solventes, se desarrollaron las ecuaciones que se presentan a continuación, en la tabla, expresando la composición en peso y utilizando las constantes dieléctricas experimentales de los solventes puros.

Como convención para la Tabla II se utilizó:

AW = Agua

PEG (400) = Polietileno glicol (400)

AE = Alcohol etílico

AB = Alcohol bencílico

PG = Propileno glicol

que representan el porcentaje en peso del componente en el sistema.

TABLA II

ECUACIONES PARA EL CALCULO DE LA CONSTANTE DIELECTRICA
APARENTE EN SISTEMAS BINARIOS

Sistema	Ecuación
Alcohol bencílico-agua	$D = 0.673 \text{ AW} + 13.10$
Alcohol etílico-agua	$D = 0.554 \text{ AW} + 25.05$
Propileno glicol-agua	$D = 0.484 \text{ AW} + 32.00$
Polietileno glicol 400-agua	$D = 0.613 \text{ AW} + 19.10$
Alcohol etílico-alcohol bencílico	$D = 0.119 \text{ AE} + 13.10$
Propileno glicol-alcohol bencílico	$D = 0.189 \text{ PG} + 13.10$
Polietileno glicol 400-alcohol bencílico	$D = 0.060 \text{ PEG} + 13.10$
Propileno glicol-alcohol etílico	$D = 0.070 \text{ PG} + 25.05$
Polietileno glicol 400-alcohol etílico	$D = 0.059 \text{ AE} + 19.10$
Polietileno glicol 400-propileno glicol	$D = 0.129 \text{ PG} + 19.10$

5. Relaciones entre solubilidad y la constante dieléctrica

5.1 En el sistema dioxano-agua

La figura 13, representa el comportamiento de la solubilidad del Diazepam a 20°C, en función de la constante dieléctrica de las mezclas dioxano-

agua. Aplicando el procedimiento de mínimos cuadrados, se obtiene para la recta, un coeficiente de correlación de 0.991, ajustándose los resultados a la expresión matemática:

$$\text{Log } S = 2.919 - 0.05456 D \quad (12)$$

De esta relación se deduce que entre la solubilidad (S) del Diazepam (mg/ml) y la constante dieléctrica del sistema dioxano-agua (D), a 20°C, existe una relación exponencial de la forma:

$$S = 829.838 e^{-(0.1257 D)} \quad (13)$$

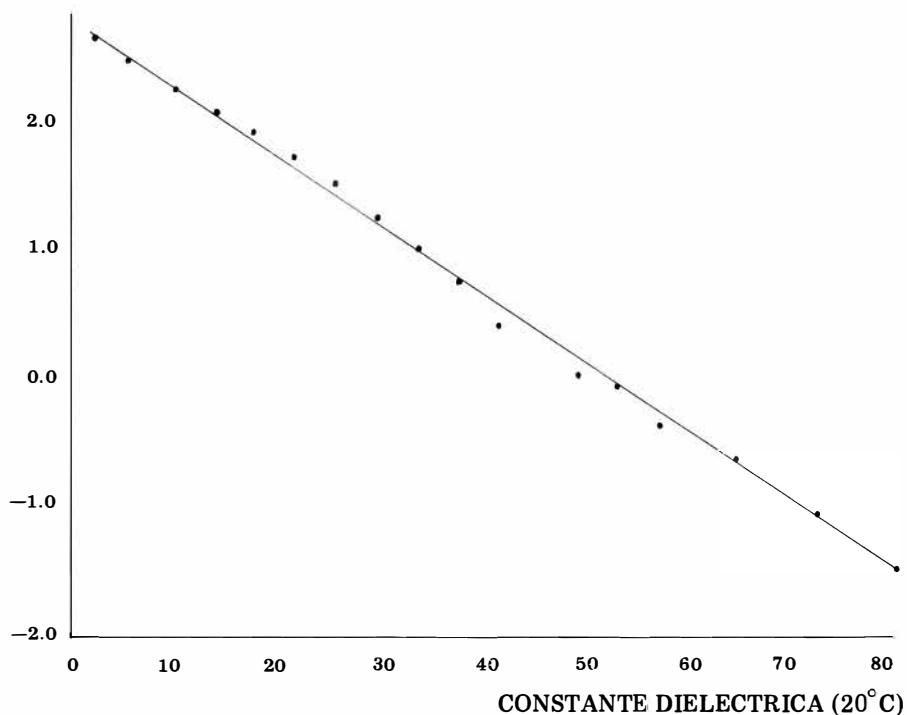
5.2 En el sistema alcohol-agua

Una vez determinado el comportamiento de la solubilidad del Diazepam en función de la constante dieléctrica del sistema dioxano-agua, se estudió el comportamiento de la solubilidad del Diazepam en función de la constante dieléctrica del sistema alcohol-agua, debido a la toxicidad que el dioxano presenta en la formulación de productos farmacéuticos para uso humano y veterinario. El cambio de sistema de solubilización permitió, además, com-

FIGURA 13

SOLUBILIDAD DEL DIAZEPAM (mg/ml) COMO FUNCION DE LA CONSTANTE DIELECTRICA DEL SISTEMA DIOXANO-AGUA

Log S



probar por confrontación de resultados, si la solubilidad es función única y exclusiva de la constante dieléctrica del vehículo, o si por el contrario, intervienen otros factores —ajenos a la constante dieléctrica— que modifican la solubilidad del Diazepam.

En los resultados obtenidos y representados en la figura 14 se observa que a un valor próximo a 57.5 en la constante dieléctrica, la recta cambia de pendiente y esto implica que la solubilidad del Diazepam en función de la constante dieléctrica del sistema alcohol-agua, no puede ser expresada como una relación lineal única.

De otra parte, la solubilidad del Diazepam como una función de la constante dieléctrica del sistema alcohol-agua es notoriamente menor que la solubilidad encontrada en el sistema dioxano-agua. Probablemente la fuerte tendencia del etanol a formar puentes de hidrógeno con el agua, repercute en un descenso de la solubilidad del Diazepam, el cual aún presentando los grupos amino, imino y carbonilo, ve disminuida su competencia frente al alcohol, al poseer su molécula dos radicales bastante hidrófobos (clorofenilo y fenilo respectivamente).

5.3 Comparación de la solubilidad como función de la constante dieléctrica de diferentes sistemas

Para la Tabla III se utilizó la siguiente convención:

^a Alcohol bencílico

^b Polietileno glicol (400)

^c Alcohol (95% en peso)

^d Propileno glicol

TABLA III

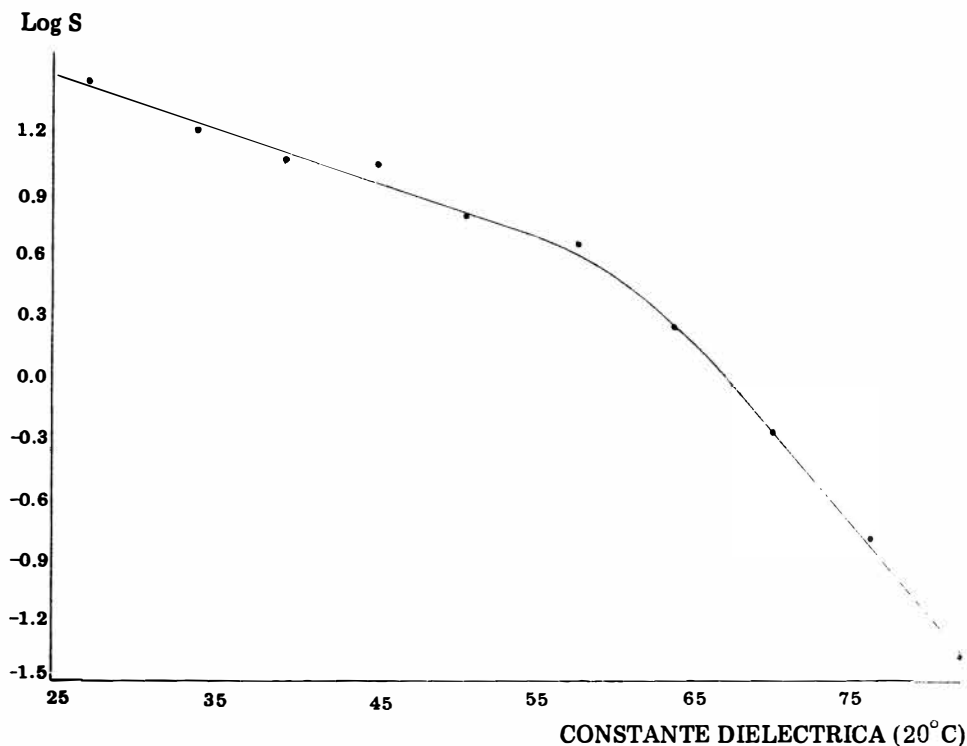
COMPARACION DE LA SOLUBILIDAD DEL DIAZEPAM EN
DIFERENTES SISTEMAS, COMO FUNCION DE LA
CONSTANTE DIELECTRICA, A 20°C

Constante dieléctrica	Dioxano-agua S en (mg/ml)	Alcohol-agua S en (mg/ml)	solvente S en (mg/ml)
13.11	165.50	98.86	174.75 ^a
19.10	76.74	41.55	70.80 ^b
27.05	26.60	23.60	23.60 ^c
31.98	14.45	17.63	15.21 ^d

Los resultados de la tabla anterior y los reportados en alcohol-agua y dioxano-agua, sirven de base para asegurar que la solubilidad del Diazepam, a

FIGURA 14

SOLUBILIDAD S DEL DIAZEPAM (mg/ml) COMO FUNCION DE LA CONSTANTE DIELECTRICA DEL SISTEMA ALCOHOL-AGUA



pesar de estar relacionada con la constante dieléctrica del solvente, varía según el vehículo en el cual se determine.

5.4 Solubilidad del Diazepam como función de la constante dieléctrica de los sistemas sacarosa-agua y sorbitol-agua

Como la constante dieléctrica a 20°C, de una solución acuosa de sacarosa al 60% peso a peso, es igual a 60 (17) y el desplazamiento que causa la sacarosa en el agua es de 0.647 ml/g, se deduce que una solución al 60% peso a volumen es equivalente a una solución al 54.24% peso a peso. Es posible entonces, aplicando la ecuación simplificada de Moore, obtener la constante dieléctrica aparente de la sacarosa, así:

$$60 = 0.4576 \times 80.36 + 0.5424 \times D$$

$$D = 46.43$$

En el sistema sacarosa-agua la constante dieléctrica resultante se puede expresar en términos del porcentaje de sacarosa (AZ) según:

$$D = 0.4643 AZ + 0.8036 W$$

$$AZ = \frac{D - 0.8036 W}{0.4643} \quad (14)$$

para $W = \% \text{ agua en peso}$.

Al reemplazar la ecuación (14) en (5) se obtiene:

$$S = S_0 e^{(0.080 D - 6.428 W)} \quad (15)$$

la cual constituye una relación empírica que expresa matemáticamente la relación existente entre la solubilidad del Diazepam y la constante dieléctrica del sistema de sacarosa-agua, que se propone para futura comprobación.

De manera similar, al tener el sorbital U.S.P. una constante dieléctrica de 60 a 20° C (18) y siendo el desplazamiento de éste igual a 0.75 ml/g, se obtiene que la solubilidad del Diazepam como función de la constante dieléctrica del sistema sorbitol-agua se puede expresar así:

$$S = 61.824 e^{(0.051 D - 4.066 W)} \quad (16)$$

para $40 \leq W \leq 70$ porcentaje de agua peso a peso y S en $\mu\text{g/ml}$ y que constituye también una ecuación empírica sujeta a modificación luego de un análisis experimental posterior.

6. Bases para la formulación de posibles vehículos

El hecho de que el Diazepam se presente en forma de dosificación de 2,5 y 10 mg, ayuda a delimitar el intervalo dieléctrico utilizable entre 13 y 40 si se desea solubilizar dichas cantidades en 1 ml de vehículo (figura 15a). Sin embargo, si se proporcionan las mismas cantidades, solubilizadas en 2 o 5 ml de vehículo, puede ampliarse el intervalo aprovechable a valores de constante dieléctrica menores o iguales a 60 y en este caso debe recurrirse a las gráficas (15a) y (15b) para determinar el requerimiento dieléctrico del Diazepam que proporcione la dosificación deseada.

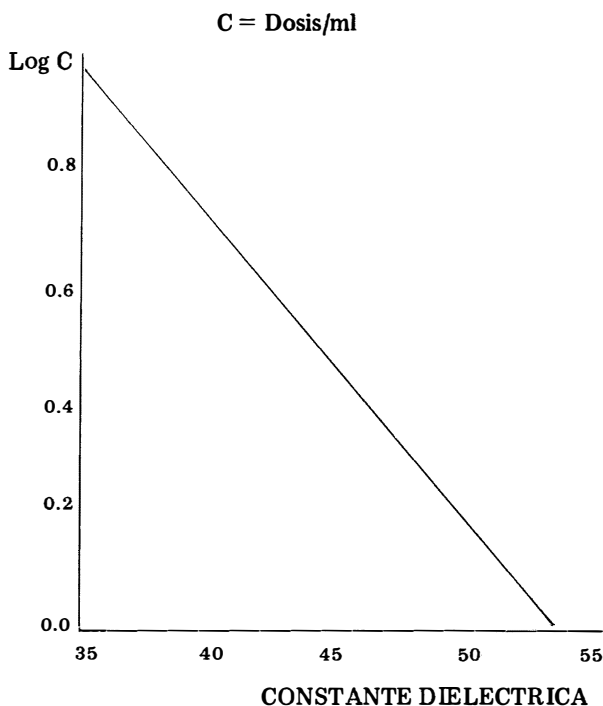
Para solubilizar 10 mg de Diazepam en 1 ml de vehículo, se puede prever una restricción al contenido de agua en la formulación, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- El máximo valor de la constante dieléctrica es 40.
- Si se expresa la ecuación (4) como:

$$40 = 0.8036 W + 0.01 D_i C_i$$

FIGURA 15a

DETERMINACION DE LA CONSTANTE DIELECTRICA APARENTE
NECESARIA PARA LA FORMULACION DEL DIAZEPAM



en la que D_i puede ser la constante dieléctrica de un solvente puro C o la resultante de mezclar i componentes, se llega a:

$$W = \frac{(40 - D) \times 100}{80.36 - D}$$

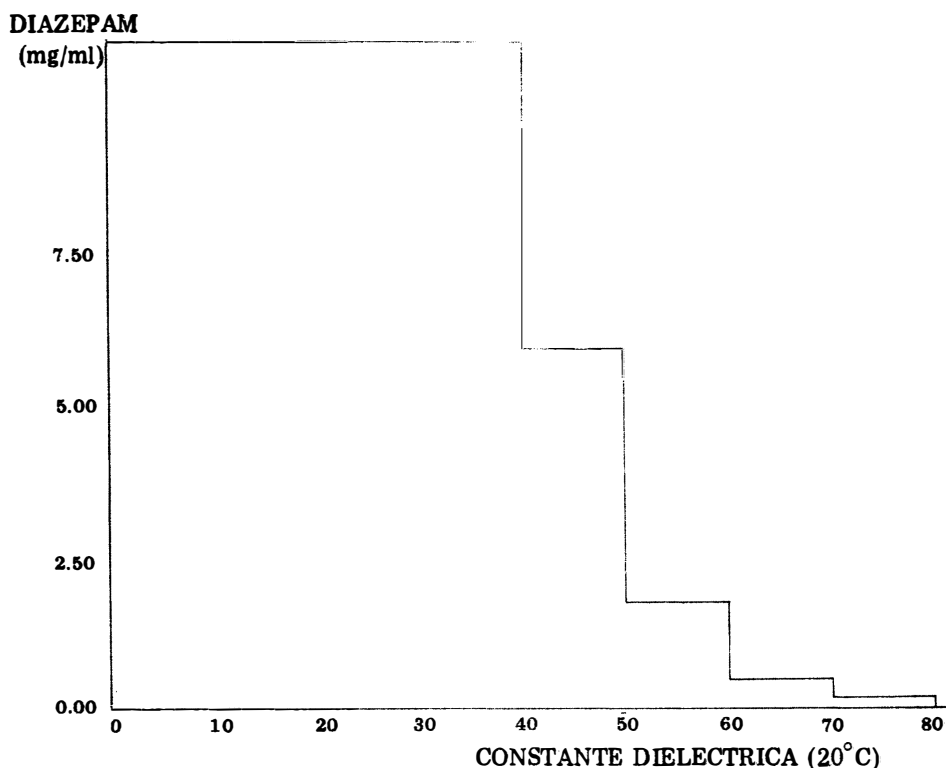
para $W = \%$ de agua en peso.

- c) El mínimo valor que puede tomar D_i es 13.11 en el caso en que el componente C sea exclusivamente alcohol bencílico.
- d) El máximo valor que puede tomar D_i es 31.98 si el componente C es propileno glicol únicamente.
- e) El agua por consiguiente, estará restringida en la formulación al intervalo 16.6 % a 40.0 % en peso.

Se observa en todos los resultados obtenidos, que los solventes utilizados facilitan la incorporación del Diazepam al agua, pero como la solubilidad en

FIGURA 15b

**INTERVALOS DIELECTRICOS UTILIZABLES SEGUN LA
FORMA DE DOSIFICACION DEL DIAZEPAM**



una mezcla de solventes, no es solamente el resultado aditivo de la solubilidad en cada uno de los participantes, debe seguirse una secuencia lógica para la selección de los componentes del vehículo. En principio se recurrirá a las gráficas 15a y 15b para determinar el requerimiento dieléctrico del vehículo solvente, de acuerdo a la cantidad en mg/ml de Diazepam que se desee solubilizar. Luego, utilizando las figuras 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12, se localizan dentro de la zona de miscibilidad, las posibles combinaciones que den requerimiento dieléctrico apropiado. Dentro de todas las posibilidades existentes, se selecciona el vehículo definitivo teniendo en cuenta otros criterios tales como estabilidad, vías de administración, biodisponibilidad, costos, etc., que están fuera de los objetivos de este trabajo.

V. CONCLUSIONES

1. La solubilidad del Diazepam es una función exponencial de la constante dieléctrica del solvente en que se encuentre.

2. No existe un máximo matemático de solubilidad para el Diazepam en función de la constante dieléctrica, ya que se presenta una relación lineal inversa entre las dos variables; experimentalmente, a 20° C la máxima solubilidad se alcanzó en una constante dieléctrica de 2.23.
3. Cuando se desea solubilizar 10 mg de Diazepam en 1 ml de vehículo, debe restringirse el intervalo de las constantes dieléctricas utilizables y disminuirse el contenido de agua en la formulación.
4. La solubilidad que presenta el Diazepam en soluciones acuosas de sacarosa, cumple con una relación exponencial dada por la ecuación (5).
5. La solubilidad del Diazepam en soluciones acuosas de sorbitol cumple con una relación exponencial expresada por la ecuación (6).
6. La solubilidad del Diazepam no es sólo una función dependiente de la constante dieléctrica sino también de otros factores presentes en el sistema.
7. El aumento en solubilidad que manifiesta el Diazepam a medida que disminuye la constante dieléctrica del vehículo solvente, no es la misma relación lineal constante para todos los sistemas.
8. Por su comportamiento frente a la constante dieléctrica, el Diazepam puede catalogarse como un compuesto de estructura no polar.
9. El intervalo de la constante dieléctrica que permite la mayor variedad de vehículos acuosos está comprendido entre 35 y 52.
10. Pueden formularse vehículos acuosos para uso peroral —en forma de solución— en el intervalo de constante dieléctrica comprendido entre 50 y 70.

VI. RESUMEN

En este trabajo se propuso y desarrolló un método sistemático para la formulación de formas farmacéuticas líquidas en solución.

Como ilustración, se estudió el efecto de la constante dieléctrica del sistema solvente en la solubilización de un soluto no polar, el Diazepam. Por análisis de los resultados se logró la construcción de curvas de comportamiento de la solubilidad a 20° C como función de la constante dieléctrica de los solventes puros y sus mezclas binarias y ternarias, se localizaron en ellas las regiones útiles de trabajo en cuanto a contenido de Diazepam por unidad de volumen (ml) y se desarrollaron ecuaciones empíricas y expresiones matemáticas para el cálculo de la solubilidad en cada uno de los sistemas solventes estudiados.

VII. SUMMARY

This paper preposed and developed a systematical method for the formulation of liquid Pharmaceutical forms in solution.

As an illustration, the effect of the dielectric constant of the solvent system on the solubilization of a nonpolar solute: the Diazepam, was studied.

By comparing the results, the curves of behavior of the solubility at 20°C as a function of the dielectric constant of the pure solvents, the binary and ternary mixtures were drawn. The useful work regions as related to Diazepam per unit volume (ml) were established. Empirical mathematical expressions for calculating the solubility of the Diazepam in each solvent system were developed.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. The United States Pharmacopeia, nineteen revision, The United States Conventions Inc., United States, 1974.
2. Chemical Abstracts, Subject Index A - Ison, American Chemical Society, Vol. 60-73, United States, 1964-1970.
3. International Pharmaceutical Abstracts, American Society of Hospital Pharmacists, Vol. 1-7, United States, 1964-1970.
4. Chemical Abstracts, American Chemical Society Ed., Vol. 71, United States, 1969. (71:94742 i).
5. Ibíd, (3), Vol. 73, 1970. (73:P80498 p).
6. Ibíd, (3), Vol. 73, 1970. (73:P133992 d).
7. Martín, A., Principios de Fisicoquímica para Farmacia y Biología, primera edición, Editorial Alhambra, España, 1967.
8. Shoemaker, D.; Garland, C., Experimentos de Fisicoquímica, primera edición, Editorial UTEHA, México, 1968.
9. Glasstone, S., Elements of Physical Chemistry, MacMillan Co., England, 1964.
10. Akerlof, G., Dielectric constante of the some organic solvent water mixtures at various temperatures, J. Am. Chem. Soc., 54, 4125, 1932.
11. Moore, W., The use of an approximate dielectric constant to blend solvent systems, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 47, 855, 1958.
12. Paruta, A.; Sciarrone, B., Solubility of salicilic acid a funtion of the dielectric constant, J. Pharm. Sci., 53, 1349, 1964.
13. Gorman, G.; Hall, D., Dielectric constant correlations with solubility and solubility parameters, J. Pharm. Sci., 53, 1017, 1964.
14. Moore, W., Use of an aproximate dielectric constant in solubility studies, J. Pharm. Sci., 51, 391, 1962.

15. Carstensen, J.; Kenneth, S., Thermodynamic and kinetic aspects of parenteral benzodiazepines, Bulletin of the Parenteral Drug Association, 25, 193, 1971.
16. Sheth, B.; Paruta, A., Solubility of acetanilide and several derivatives in sucrose solutions, J. Pharm. Sci., 55, 1144, 1966.
17. Paruta, A., Solubility of several solutes as a function of the dielectric constant of sugar solutions, J. Pharm. Sci., 53, 1252, 1964.
18. Schumacher, E., Some theoretical aspects of bulk compounding technology, American Journal of Hospital Pharmacy, 26, 355, 1969.