

USO DE LOS VOLÚMENES ESPECÍFICOS PARCIALES EN EL DISEÑO DE MEDICAMENTOS LÍQUIDOS HOMOGÉNEOS

Ricardo A. Vargas, Jorge A. Pinzón*, Helber J. Barbosa** y Fleming Martínez**¹

* Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Química, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia

** Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Farmacia, A.A. 14490, Bogotá D.C., Colombia

**¹ E-mail: fmartine@ciencias.ciencias.unal.edu.co

RESUMEN

Se presenta un método para estimar la composición básica de una formulación inyectable de acetaminofén al 10 %, basado en la determinación y el uso de los volúmenes específicos parciales de los componentes, lo que constituye una de-mostración de la necesidad de reevaluar el concepto de volumen de desplazamiento, puesto que en este trabajo se encontró que para el fármaco en estudio el valor de esta propiedad depende de su concentración y de la composición del vehículo disolvente.

Palabras clave: Volúmenes específicos parciales – Volumen de desplazamiento – Líquidos – Productos inyectables – Acetaminofén – Cosolventes.

SUMMARY

THE USE OF PARTIAL SPECIFIC VOLUMES IN DESIGN OF HOMOGENEOUS LIQUID PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS

An estimation method for the basic composition of an acetaminophen injectable formulation based in the determination and use of partial specific volumes is presented. This work makes evident that it is necessary to examine the displacement volume concept because this property

is affected by the solute concentration and the solvent nature.

Key words: Partial specific volumes – Displacement volume – Liquids – Parenteral medications – Acetaminophen – Cosolvents.

INTRODUCCIÓN

El volumen específico parcial de un componente i , en una mezcla se define como la contribución por gramo de ese componente i , a la propiedad extensiva volumen de mezcla, considerado a temperatura y presión constantes (1). Las implicaciones farmacéuticas de este concepto son inmediatas si se considera que a partir de la experiencia se sabe que en sistemas no ideales como son los disolventes usados en diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, los volúmenes de los componentes no son aditivos.

El fenómeno anterior se utiliza en química de soluciones para el estudio de interacciones entre solutos y solventes, mientras que en las ciencias farmacéuticas los conceptos de volúmenes molares y específicos parciales se han utilizado con fines mecanísticos en la explicación de la acción de ciertos fármacos (2 – 4) y por otro lado con fines propiamente farmacotécnicos (5). S. Rodríguez presenta una descripción muy completa de los aspectos fisicoquímicos de los volúmenes específicos parciales en las ciencias farmacéuticas y sus aplicaciones (6).

En la etapa de diseño y desarrollo de formas farmacéuticas líquidas homogéneas resulta muy útil disponer de la mayor cantidad de información

Recibido para evaluación: Febrero de 2000

Aprobado para publicación: Febrero de 2000

respecto a los componentes de la formulación, particularmente es de suma importancia la relacionada con las propiedades fisicoquímicas de fármacos y auxiliares de formulación (7, 8).

Entre las diferentes formas líquidas, el caso de los parenterales de pequeño volumen es en donde se hace más crítico considerar adecuadamente el volumen total final para garantizar la disolución del fármaco (9). Por lo tanto en este trabajo se demuestra la utilidad de los volúmenes específicos parciales de los fármacos y auxiliares de formulación para lo cual se propone el diseño básico de una solución inyectable de acetaminofén de 100 mg/mL (10 Gramar: 10.00 % p/v), la cual se presenta en la literatura para ser administrada por vía intramuscular (10), puesto que en nuestro país, el acetaminofén en esta forma de presentación corresponde a un medicamento huérfano, pero que a nivel hospitalario es muy necesario (11, 12).

Se escoge para el diseño de la formulación el sistema cosolvente agua (W) – alcohol USP (A) – propilenglicol USP (PG) puesto que es de los más utilizados como vehículo para soluciones parenterales de pequeño volumen (13). Este sistema ha sido ampliamente estudiado en lo relacionado con sus propiedades termofísicas básicas (7, 14), su estabilidad física (15) y algunas de sus propiedades termodinámicas tales como volúmenes parciales y de exceso (16). Además ha sido usado como modelo para demostrar la utilidad de algunas propiedades fisicoquímicas de mezclas ternarias en la selección racional de vehículos disolventes (7).

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Acetaminofén USP de origen nacional; agua purificada (W), Laboratorio de Farmacia Industrial; alcohol USP (A), Empresa Licorera de Cundinamarca; propilenglicol USP (PG), Dow Chemical & Co. (17).

Equipos

Balanza digital Mettler-Toledo PB 302, baño termostático Magni Whirl Blue M., densímetro digital DMA 35 Anton Paar.

Metodología

Para el planteamiento y desarrollo del método de diseño se tomaron los datos de solubilidad del acetaminofén en el sistema W-A-PG presentados por Coronado y *col.* (18). Puesto que no se encontró en la literatura información respecto a los volúmenes molares o específicos parciales del acetaminofén en el sistema cosolvente considerado o en algún otro sistema, se hicieron las correspondientes determinaciones experimentales a partir de medidas de densidad (16).

Los valores de los volúmenes específicos parciales de los solventes se tomaron de los datos presentados por R.A. Vargas (16), los cuales fueron obtenidos según el método de los interceptos de Bakhuis – Rooseboom (1) modificado por Rodríguez y *col.* para su aplicación en sistemas ternarios (19).

Determinación de la densidad

Se realizó utilizando un densímetro digital DMA 35 Anton Paar según procedimiento descrito anteriormente (14, 20). Todas las determinaciones se realizaron por triplicado a 20.0 ± 0.2 °C.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La composición de la mezcla cosolvente requerida se determinó utilizando la Figura 1, teniendo en cuenta la solubilidad deseada. Se restringió el número de composiciones cosolventes a aquellas mezclas a las cuales se les han determinado los volúmenes específicos parciales. Se escogió una proporción del 30 % de alcohol USP ya que a concentraciones mayores puede presentar necrosis de los tejidos y posibles efectos sobre el sistema nervioso central (10), de esta manera se trazan las rectas en el triángulo y se determina la composición peso a peso del sistema cosolvente para alcanzar una solución 11 gramar ya que el diagrama de solubilidad (Figura 1) fue

elaborado a 20.0 ± 0.5 °C y no se dispone de información a temperaturas más bajas en las cuales se espera una solubilidad menor. Del procedimiento anterior se obtiene así la mezcla correspondiente a 30 % de alcohol USP, 30 % de propilenglicol USP y 40 % de agua.

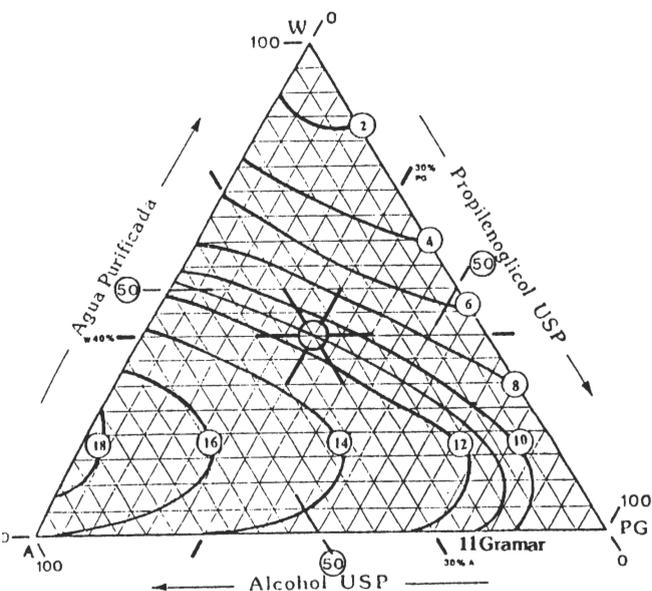


Figura 1: Solubilidad del acetaminofén en el sistema W-A-PG a 20.0 °C

Posteriormente se determinó el volumen ocupado por el acetaminofén en el sistema cosolvente (volumen de desplazamiento) teniendo en cuenta la proporción de los solventes que cumplen con los requisitos establecidos, para ello es necesario elaborar gráficas de volumen ocupado por el fármaco en función de su concentración, estudiando cinco valores en el sistema solvente escogido, siendo estos, 11 G, 8 G, 5 G, 3 G y 1 G (Tabla 1).

Para evaluar el efecto que presenta la variación del sistema cosolvente sobre el volumen desplazado por el acetaminofén se estudiaron algunas soluciones del fármaco, en concentraciones similares en los sistemas binarios 40% agua – 60% alcohol USP y 40% agua – 60% propilenglicol USP. De esta manera se prepararon las soluciones presentadas en las Tablas 2 y 3, a las cuales se les determinó la densidad por triplicado, al igual que en el sistema W-A-PG (Tabla 1).

Se determinó el volumen de desplazamiento del acetaminofén a partir de los datos de densidad de las soluciones mediante los cálculos que se describen a continuación para el sistema cosolvente: 40 % W – 60 % A (Tabla 2), el cual presenta densidad $\rho = 0.900$ g/mL (16), utilizando una concentración de acetaminofén 10 G.

Tabla 1. Densidad, volumen específico de solución y volumen de desplazamiento del acetaminofén en función de la concentración en el sistema cosolvente 40 % W – 30 % A – 30 % PG ($\rho = 0.967$ g/mL). Temp. 20.0 ± 0.2 °C.

Acetaminofén / (g/100 mL)	ρ / (g/mL)	Volumen / (mL)	Masa total / (g)	Masa cosolvente / (g)	Vol. cosolvente / (mL)	Vol. desplazado / (mL/g)
11	0.991	1.009	99.10	88.10	91.11	0.808
8	0.985	1.015	98.50	90.50	93.59	0.801
5	0.979	1.021	97.90	92.90	96.07	0.786
3	0.975	1.026	97.50	94.50	97.72	0.760
1	0.970	1.031	97.00	96.00	99.28	0.720

Tabla 2. Densidad, volumen específico de solución y volumen de desplazamiento del acetaminofén en función de la concentración en el sistema cosolvente 40 % W – 60 % A ($\rho = 0.900$ g/mL). Temp. $20.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$.

Acetaminofén / (g/100 mL)	ρ / (g/mL)	Volumen / (mL)	Masa total / (g)	Masa cosolvente / (g)	Vol. cosolvente / (mL)	Vol. desplazado / (mL/g)
14	0.936	1.068	93.60	79.60	88.44	0.825
10	0.929	1.076	92.90	82.90	92.11	0.789
7	0.920	1.087	92.00	85.00	94.44	0.794
4	0.910	1.099	91.00	87.00	96.67	0.833
1	0.901	1.110	90.10	89.10	99.00	1.000

Calculando sobre un volumen de 100.00 mL, se tienen 10.00 g de fármaco con densidad de solución $\rho = 0.929$ g/mL. La masa total (sistema cosolvente + acetaminofén) es $100.00 \text{ mL} \times 0.929 \text{ g/mL} = 92.90 \text{ g}$ y la masa del cosolvente es por consiguiente $92.90 \text{ g} - 10.00 \text{ g} = 82.90 \text{ g}$.

El volumen ocupado por el sistema cosolvente: V_{sol} es $82.90 \text{ g} / 0.900 \text{ mL/g} = 92.11 \text{ mL}$ y el volumen ocupado por el acetaminofén: $V_T - V_{\text{sol}}$ es $100.00 \text{ mL} - 92.11 \text{ mL} = 7.89 \text{ mL}$, por lo tanto el volumen desplazado por el acetaminofén en este sistema cosolvente a concentración 10 G es 0.789 mL/g .

De igual manera se hicieron los cálculos para los quince datos tomados de los tres tipos de mezclas de sistema cosolvente establecidas, los

cuales se presentan en las Tablas 1-3. En las Figuras 2-4 se presenta la variación en el volumen de desplazamiento del acetaminofén dependiendo de la composición del sistema cosolvente utilizado y de la concentración del fármaco, donde el mayor volumen de desplazamiento, aproximadamente 1.00 mL/g se presenta en el sistema binario W – A a concentraciones menores de 1 G (Figura 3). En este sistema cosolvente la variación del volumen de desplazamiento tiene tendencia parabólica, cuyo valor mínimo se encuentra en concentraciones entre 8 G y 9 G, aproximadamente 0.79 mL/g . De igual forma, se observa que el menor volumen de desplazamiento, aproximadamente 0.67 mL/g , se presenta en el sistema binario W – PG a concentraciones menores de 1 G (Figura 4).

Tabla 3. Densidad, volumen específico de solución y volumen de desplazamiento del acetaminofén en función de la concentración en el sistema cosolvente 40 % W – 60 % PG ($\rho = 1.041$ g/mL). Temp. $20.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$.

Acetaminofén / (g/100 mL)	ρ / (g/mL)	Volumen / (mL)	Masa total / (g)	Masa cosolvente / (g)	Vol. cosolvente / (mL)	Vol. desplazado / (mL/g)
6	1.050	0.952	105.00	99.00	95.10	0.817
5	1.049	0.953	104.90	99.90	95.96	0.808
3.5	1.047	0.955	104.70	101.20	97.21	0.797
2	1.045	0.957	104.50	102.50	98.46	0.770
1	1.044	0.958	104.40	103.40	99.33	0.670

Para el sistema cosolvente correspondiente a la mezcla ternaria W – A – PG, se observa un comportamiento diferente al presentado en los respectivos sistemas binarios, la curva de tendencia del volumen de desplazamiento es menos pronunciada (Figura 2), encontrándose que el volumen

aumenta de manera proporcional con la concentración del fármaco en la solución. Para la concentración de acetaminofén 10 G, se observa que el volumen de desplazamiento del fármaco varía entre 0.789 mg/mL en el sistema binario W – A y aproximadamente 0.805 mg/mL en el sistema ternario W – A – PG.

Para determinar la cantidad requerida de cada uno de los componentes de la formulación se procedió de la siguiente manera:

Concentración de acetaminofén, 100 mg/mL; volumen total, 100.00 mL; acetaminofén, 10.00 g; sistema cosolvente, 40 % W, 30 % A y 30 % PG; isotonzante, no requerido puesto que la solución es hipertónica, lo que se demuestra como sigue utilizando el método de equivalentes de NaCl, mediante la ecuación: $E = 17 L_{iso} / M$, en la cual: E = Equivalente de NaCl (cloruro de sodio), L_{iso} = Valor específico para cada compuesto, M = Peso Molecular del compuesto (masa molar) (21).

Para el caso del acetaminofén, $L_{iso} = 2.0$ corresponde al valor para un ácido débil no disociado. Entonces se tiene $E = 17 \times 2.0 / 151.16 = 0.225$. Puesto que la solución es 10.00 g/100.00 mL, se tiene $10.00 \times 0.225 = 2.25$ como contri-bución del acetaminofén. Sabiendo que 0.90 g de NaCl por 100.0 mL es una solución isotónica, se concluye que la solución 10 G del fármaco es hipertónica.

Es muy importante resaltar que si la solución resultante hubiera requerido ser isotonzada, se dispone de los datos del volumen molar aparente del nitrato de sodio en mezclas hidroalcohólicas (22), con lo cual se puede conocer su aporte volumétrico en el inyectable propuesto, lo que permitiría el cálculo correcto de la cantidad de cada uno de los componentes en la formulación. El nitrato de sodio no es el compuesto de primera elección para isotonzar una solución inyectable, pero se menciona aquí debido a la falta de datos de volúmenes molares o específicos parciales del cloruro de sodio en mezclas cosolventes de interés farmacéutico.

Para el cálculo de las cantidades requeridas de cada uno de los componentes de la formulación se utiliza la Ecuación 1:

$$V_{total} = V_{fco} \cdot \mu_{fco} + V_w \cdot \mu_w + V_A \cdot \mu_A + V_{PG} \cdot \mu_{PG} \quad (Ec 1)$$

En la cual: V_{total} = volumen total (mL), V_{fco} = volumen desplazado por el acetaminofen (mL/g), V_w = volumen específico parcial del agua (mL/g), V_A = volumen específico parcial del alcohol USP (mL/g), V_{PG} = volumen específico parcial del propilenglicol USP (mL/g), μ_x = fracción másica

de cada componente. En el caso particular de la estimación del volumen requerido de mezcla cosolvente, tomando el valor de 0.805 mL/g para el volumen de desplazamiento del acetaminofén (volumen específico parcial del fármaco) a la concentración 10 G, se tiene:

$$V_{cosolv} = 100.00 \text{ mL} - 10.00 \text{ g} \times 0.805 \text{ mL/g} \\ = 91.95 \text{ mL} = 0.4 V_w + 0.3 V_A + 0.3 V_{PG} \quad (Ec 2)$$

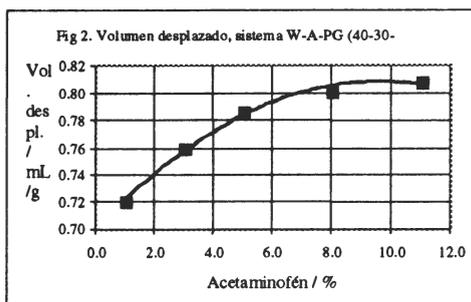


Figura 2. Volumen de desplazamiento del acetaminofén en el sistema W-A-PG (40-30-30).

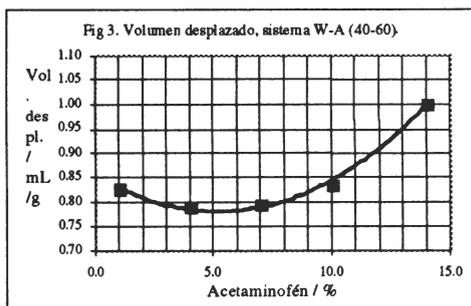


Figura 3. Volumen de desplazamiento del acetaminofén en el sistema W-A (40-60).

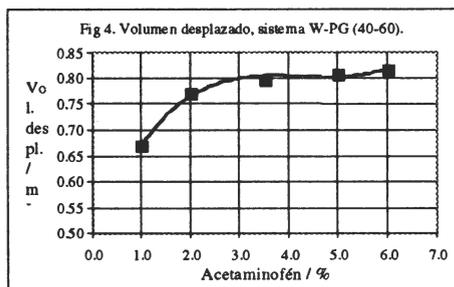


Figura 4. Volumen de desplazamiento del acetaminofén en el sistema W-PG (40-60).

De la literatura (16) se tomaron los volúmenes específicos parciales de W, A y PG para las proporciones en que se encuentran en el sistema cosolvente escogido, considerando que para fines prácticos $1 \text{ mL} = 1 \text{ cm}^3$, se tienen los siguientes valores: $V_W = 0.968 \text{ mL/g}$, $V_A = 1.211 \text{ mL/g}$ y $V_{PG} = 0.945 \text{ mL/g}$.

Reemplazando los anteriores valores en la Ecuación 2 se tiene un volumen específico de mezcla de: $0.4 \times 0.968 + 0.3 \times 1.211 + 0.3 \times 0.945 = 1.034 \text{ mL/g}$, puesto que se requieren 91.95 mL de mezcla cosolvente, esto equivale a $91.95 \text{ mL} / 1.034 \text{ mL/g} = 88.93 \text{ g}$ de mezcla cosolvente. Por lo tanto se requieren $88.93 \text{ g} \times 0.4 = 35.57 \text{ g}$ (35.64 mL) de agua, $88.93 \text{ g} \times 0.3 = 26.68 \text{ g}$ (33.35 mL) de alcohol USP y 26.68 g (25.75 mL) de propilenoglicol USP.

La comprobación del método se realiza sumando las contribuciones volumétricas de todos los componentes, es decir, el fármaco y los tres solventes:

$$10.00 \text{ g} \times 0.805 \text{ mL/g} + 35.57 \text{ g} \times 0.968 \text{ mL/g} + 26.68 \text{ g} \times 1.211 \text{ mL/g} + 26.68 \text{ g} \times 0.945 \text{ mL/g} = 100.00 \text{ mL}$$

La composición de la formulación para 100.00 mL de una solución inyectable de acetaminofén al 10.00 % obtenida por este método se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4. Composición de solución inyectable al 10.00 % usando volúmenes específicos parciales.

Componente	Masa / (g)	Volumen / (mL)
Acetaminofén	10.00	-
Alcohol USP	26.68	33.35
Propilenoglicol USP	26.68	25.75
Agua	35.57	35.64

La misma formulación, estructurada sin considerar los volúmenes específicos parciales de cada uno de los compuestos es la siguiente: acetaminofen: 10.00 gramos, sistema cosolvente

c.s.p. (cantidad suficiente para...) 100.00 mL, asumiendo el volumen de desplazamiento del acetaminofén como 1.00 mL/g , entonces $100.00 \text{ mL} - (10.00 \text{ g} \times 1.00 \text{ mL/g}) = 90 \text{ mL}$ del sistema cosolvente. A partir de los datos de literatura (16) de las densidades de los tres solventes, a saber, agua = 0.998 g/mL , alcohol USP = 0.800 g/mL y propilenoglicol USP = 1.036 g/mL , utilizando un cálculo similar al anterior pero usando los volúmenes específicos de los tres solventes en lugar de los específicos parciales se obtiene el volumen específico de mezcla cosolvente:

$$0.4 / 0.998 \text{ g/mL} + 0.3 / 0.800 \text{ g/mL} + 0.3 / 1.036 \text{ g/mL} = 1.066 \text{ mL/g}$$

La cantidad anterior corresponde a $90.00 \text{ mL} / 1.066 \text{ mL/g} = 84.43 \text{ g}$ de sistema cosolvente. Por lo tanto de esta forma se requieren $84.43 \text{ g} \times 0.4 = 33.77 \text{ g}$ (33.84 mL) de agua, $84.43 \text{ g} \times 0.3 = 25.33 \text{ g}$ (31.66 mL) de alcohol USP y 25.33 g (24.45 mL) de propilenoglicol USP.

La composición de la formulación para 100.00 mL de una solución inyectable de acetaminofén al 10.00 % obtenida por este método sin considerar las contribuciones volumétricas parciales se presenta en la Tabla 5, indicando que la cantidad de agua no es exacta puesto que este solvente se usa para completar a 100.00 mL.

Tabla 5. Composición de solución inyectable al 10.00 % usando método aproximado.

Componente	Masa / (g)	Volumen / (mL)
Acetaminofén	10.00	-
Alcohol USP	25.33	31.66
Propilenoglicol USP	25.33	24.45
Agua c.s.p. 100.00 mL	(33.70)	(33.84)

Como se observa comparando las Tablas 4 y 5, en el caso del segundo método las cantidades estimadas de los compuestos presentes en la formulación varía con relación a las calculadas cuando se tiene la información de los volúmenes específicos parciales de los compuestos, para el alcohol USP en 5.07 %, para el propilenoglicol USP en 5.05 % y para el agua no se tiene un dato

mas preciso que el de la cantidad suficiente para completar la solución a 100.00 mL, aproximadamente 5 %.

Se puede decir entonces, que la diferencia entre las cantidades calculadas de la manera tradicionalmente usada y las cantidades correspondientes utilizando la propiedad fisicoquímica volumen específico parcial a nivel farmacéutico es cercana al 5% para el sistema disolvente estudiado en éste trabajo (W-A-PG), pero en el caso de soluciones de este fármaco en el sistema binario W – A esta diferencia puede ser bastante mayor, según se ha encontrado (16). De lo anterior se puede establecer que el estudio de esta propiedad fisicoquímica permite una mayor aproximación al comportamiento real del sistema.

En general se puede observar que el volumen de desplazamiento depende de la concentración del acetaminofén y muy seguramente esto es válido también para otros fármacos y sustancias sólidas participantes en formulaciones líquidas, y que además depende de la naturaleza del vehículo cosolvente, lo cual se hace más evidente a altas concentraciones de estas sustancias. Por lo tanto es muy conveniente disponer y hacer uso de la información respecto a las contribuciones volumétricas parciales de todos los componentes para hacer una aproximación fisicoquímica más racional al diseño de SENF líquidos homogéneos.

Agradecimientos

Formalmente agradecemos al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia y a Laboratorios Unipharma: Pharmacia & Upjohn de Colombia por facilitar las instalaciones y equipos requeridos en el desarrollo de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Kestin. "A Course in Thermodynamics". McGraw – Hill Book Co. New York. 1979. Vol I, pp. 329 – 334.
2. E.M. Landau, J. Richter y S. Cohen. Differential solubilities in subregions of the membrane: a nonsteric mechanism of drug specificity. *J. Med. Chem.*, **22**, 325 (1979).
3. A. Pardo, Y. Shirl y S. Cohen. Partial molal volumes and solubilities of physostigmine in isopropanol – isopropyl myristate solvents in relation to skin penetrability. *J. Pharm. Sci.*, **80**, 567 (1991).
4. M. Iqbal, M.A. Jamal, M. Ahmed y B. Ahmed. Partial molar volumes of some drugs in water and ethanol at 35°C. *Can. J. Chem.*, **72**, 1076 (1994).
5. B. Farhadieh. Determination of CMC and partial specific volume of polysorbates 20, 60 and 80 from densities of their aqueous solutions. *J. Pharm. Sci.*, **62**, 1685 (1973).
6. S. Rodríguez. "Estudio de los volúmenes molares y específicos parciales de sustancias en mezclas de interés farmacéutico. Parte II. Sistema agua – etanol – sorbitol". Tesis de Grado. Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá, D.C. 1999.
7. F. Jiménez y F. Martínez. "Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas". *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **24**, 19 (1995).
8. W. Lund y M. Bichan. "The Pharmaceutical Codex, Principles and Practice of Pharmaceutics". 12th edition. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London. 1994.
9. S. Motola y S.N. Agharkar. Preformulation research of parenteral medications. En: "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications". Editado por K. Avis. Marcel Dekker. New York. 1984. Vol 2, pp. 115 – 172.
10. J.E.F. Reynolds. "MARTINDALE, The Extrapharmacopoeia". 31th edition. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London. 1996.
11. J. López, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Comunicación personal (1998).
12. J. Díaz, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Comunicación personal (1998).
13. J.P. Rubino. Cosolvents and cosolvency. En: "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Editado por J. Swarbrick y J.C. Boylan. Marcel Dekker. New York. 1988. Vol 3, pp. 375 – 398.
14. F. Jiménez, D. Carreño y F. Martínez. Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico. Parte II. Densidad. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **21**, 41 (1993).

15. L.S. Arroyo, O.A. Cerquera, F. Jiménez y F. Martínez. Estabilidad física de vehículos disolventes. Parte I. Sistema agua – alcohol – propilenoglicol. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **26**, 20 (1997).
16. R.A. Vargas. “Estudio de los volúmenes molares y específicos parciales de solventes en mezclas de interés farmacéutico. Parte I. Sistema agua – etanol – 1,2-propanodiol”. Tesis de Grado. Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Santafé de Bogotá, D.C. 1999.
17. USP 23 – NF 18. The United States Pharmacopeia. The United States Pharmacopeial Convention. Easton, U.S.A. 1995.
18. Y.P. Coronado, J.C. Fonseca, P. Luengas, H. Barbosa y F. Martínez. Solubilidad de acetaminofén en sistemas solventes agua – alcohol – poliol. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **29**, 59 (1999).
19. S. Rodríguez, R.A. Vargas, J.A. Pinzón, H.J. Barbosa y F. Martínez. An extended Bakhuis – Roseboom method for the determination of partial specific volumes in ternary systems. En preparación.
20. F. Martínez y J.H. Rojas. Un método refracto – densimétrico para el análisis de mezclas líquidas ternarias homogéneas. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **28**, 45 (1999).
21. A.N. Martin, P. Bustamante y A.H.C. Chun. “Physical Pharmacy, physical chemical principles in the pharmaceutical sciences”. 4th edition. Lea & Febiger, Philadelphia. 1993.
22. M.P. Peña, E. Vercher y A. Martínez – Andreu. Apparent molar volumes of potassium nitrate and sodium nitrate in ethanol + water at 298.15 K”. *J. Chem. Eng. Data*, **43**, 626 (1998).