

UN MÉTODO REFRACTO – DENSIMÉTRICO PARA EL ANÁLISIS DE MEZCLAS LÍQUIDAS TERNARIAS HOMOGÉNEAS

Fleming Martínez^{*1} y *Jaime H. Rojas*^{*}

^{*} Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Farmacia. A.A. 14490. Santafé de Bogotá, D. C. Colombia

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

RESUMEN

Se presenta un método para el análisis de composición de mezclas líquidas ternarias homogéneas basado en la determinación del índice de refracción y la densidad de la muestra, y la ubicación de estos valores como curvas isométricas en los correspondientes diagramas triangulares de estas propiedades para el sistema ternario considerado, los cuales se usan como curvas de calibración. La composición de la mezcla corresponde al punto de corte de las curvas isoóptica e isopícnica.

Palabras clave: Sistemas ternarios – Análisis de composición – Mezclas cosolventes – Densidad – Índice de refracción.

SUMMARY

A REFRACTO – DENSIMETRIC METHOD FOR COMPOSITION ANALYSIS OF HOMOGENEOUS TERNARY LIQUID MIXTURES

A new method for composition analysis of homogeneous ternary liquid mixtures is presented. The method is based in the determination of refractive index and density of the unknown mixture. These values are localized in triangular diagrams of thermo-physical properties for the ternary system. The mixture composition correspond to the interception point of the isooptic and isopycnic curves.

Recibido para evaluación: Marzo de 1999
Aprobado para publicación: Mayo de 1999

Key words: Ternary systems – Composition analysis – Cosolvent mixtures – Density – Refractive index.

INTRODUCCIÓN

El uso del índice de refracción como método analítico aparece reportado en la literatura desde hace bastante tiempo para el análisis de composición en el control de calidad de bebidas alcohólicas (1, 2), y a nivel académico, efectivamente encuentra aplicación para la determinación de la composición de mezclas binarias en el estudio de equilibrios líquido – vapor y en procesos de separación por destilación (3). En el caso de mezclas líquidas de tres componentes, se tiene un grado de libertad adicional (4), por lo que se necesita disponer del valor de otra propiedad intensiva para cubrir completamente el sistema y por lo tanto conocer su composición.

La propiedad más indicada por diferentes razones es la densidad, la cual junto con el índice de refracción se han propuesto para sistemas diluidos que se comportan de manera casi ideal, para la elaboración de diagramas ternarios en estudios de coacervación (5). Más recientemente, el uso combinado de estas dos propiedades se ha propuesto para el análisis de composición en mezclas de un soluto sólido, disuelto en solventes mixtos (6), y para mezclas ternarias homogéneas de componentes líquidos de comportamiento lejano a la idealidad. Meling y colaboradores plantearon un método basado en la construcción de diagramas ternarios de tipo triangular a partir de los datos de los tres sistemas binarios correspondientes,

consiguiendo resultados con menos del 0.5 % de error en las determinaciones (7).

Una posible aproximación numérica al análisis de composición en mezclas de tres componentes se podría proponer si el comportamiento de las mezclas fuera ideal. Las propiedades físicas consideradas en el sistema ternario serían de carácter aditivo y se plantearían las siguientes ecuaciones para el índice de refracción y la densidad de mezclas:

$$n_{D(\text{mez})} = n_{D1} \cdot \mu_1 + n_{D2} \cdot \mu_2 + n_{D3} \cdot \mu_3 \quad (\text{Ec. 1})$$

$$\rho_{(\text{mez})} = \rho_1 \cdot \mu_1 + \rho_1 \cdot \mu_2 + \rho_3 \cdot \mu_3 \quad (\text{Ec. 2})$$

En las cuales, $n_{D(\text{mez})}$, es el índice de refracción de la mezcla, $\rho_{(\text{mez})}$ es la densidad de la mezcla, n_{Di} y ρ_i son el índice de refracción y la densidad de los compuestos puros respectivamente, y μ_i corresponde a la fracción másica de cada componente, usando la nomenclatura propuesta por Kestin (8).

Si por definición, $\mu_3 = 1 - \mu_1 - \mu_2$, las ecuaciones anteriores se transforman en:

$$n_{D(\text{mez})} = n_{D1} \cdot \mu_1 + n_{D2} \cdot \mu_2 + n_{D3} \cdot (1 - \mu_1 - \mu_2) \quad (\text{Ec. 3})$$

$$\rho_{(\text{mez})} = \rho_1 \cdot \mu_1 + \rho_1 \cdot \mu_2 + \rho_3 \cdot (1 - \mu_1 - \mu_2) \quad (\text{Ec. 4})$$

En las ecuaciones 3 y 4, los términos μ_1 y μ_2 , se resuelven como un par de ecuaciones simultáneas con dos variables y la fracción del tercer componente se obtiene de la diferencia entre la unidad y estos dos términos.

Puesto que los sistemas disolventes de uso en formas farmacéuticas líquidas se alejan del comportamiento ideal hasta en un 7 %, según se ha demostrado en trabajos anteriores (9 - 11), estas ecuaciones pierden utilidad práctica, y por lo tanto hay que determinar el valor de las propiedades para los diferentes sistemas ternarios de interés en el diseño de medicamentos.

Aparte del interés como método analítico, el índice de refracción (n_0) ha sido correlacionado para sistemas ideales con la constante dieléctrica (ϵ) de la sustancia mediante la siguiente ecuación propuesta por J.C. Maxwell: $\epsilon = n_0^2$, y con la refracción molar (R_m) por medio de la relación de

Lorenz-Lorenz: $R_m = V_m \cdot (n_0^2 - 1) / (n_0^2 + 2)$, en la cual V_m , es el volumen molar, que se obtiene a partir de la densidad, como el producto del peso molecular del compuesto y el volumen específico, el cual es el recíproco de la densidad (12). La refracción molar es igual en magnitud a la polarizabilidad molar, propiedad que ha sido relacionada con el fenómeno de solubilidad. Con lo anterior se puede ver la importancia de las propiedades termofísicas, índice de refracción y densidad, en el estudio de sistemas líquidos homogéneos.

En este artículo se presenta un método para el análisis de composición de mezclas líquidas ternarias homogéneas basado en la determinación del índice de refracción y la densidad de la muestra, y la ubicación de estos valores como curvas isométricas en los correspondientes diagramas triangulares de estas propiedades para el sistema ternario considerado, los cuales se han desarrollado en diferentes trabajos de grado adelantados en la sección de tecnología farmacéutica.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Agua purificada (W), alcohol USP (A), propilenglicol USP (PG), polietilenglicol 400 NF (PEG 400), polietilenglicol 200 NF (PEG 200), glicerina USP (G), jarabe USP (J), sacarosa NF (S_{NF}), sorbitol USP (S_{USP}), sorbitol NF (S_{NF}), alcohol absoluto Merck R.A. (EtOH), solución de Karl-Fischer Merck, Patrón de agua 5000 ppm Merck.

Equipos

Densímetro digital DMA 35 Anton Paar, refractómetro Abbe Carlzeiss Jena, baño termostatao Magni Whirl Blue M, balanza digital Mettler-Toledo PB 302, agitador mecánico Shuttle-frecuencz TYSS II, titulador Karl-Fischer serie 633-345 Metrohn AG CH-9100.

Metodología

En todos los trabajos de grado realizados el procedimiento seguido es similar y básicamente corresponde a lo que se describe a continuación:

Preparación de las mezclas

Las mezclas cosolventes fueron elaboradas por pesada en cantidad de 20.00 gramos en frascos de vidrio NP y cerrados con tapa de polipropileno. Los frascos después de ser agitados manual o mecánicamente, se sumergieron en un baño termostatado a 20.0 ± 0.5 °C durante 24 horas. Este procedimiento se realizó por triplicado.

Determinación del índice de refracción

Se realizó por la medida del ángulo crítico utilizando un refractómetro Abbe con recirculación de agua conectado a un termostato a 20.0 ± 0.5 °C. La muestra se aplicó directamente por medio de un agitador de vidrio, leyéndose directamente el valor de la propiedad en la escala del equipo.

Determinación de la densidad

Se realizó utilizando un densímetro digital DMA 35 Anton Paar. La muestra termostatada a 20.0 ± 0.5 °C se introduce por succión o mediante una jeringa en el oscilador hueco en forma de U construido con vidrio borosilicato Durn 50, el cual es agitado electromagnéticamente para realizar oscilaciones secas.

Como el volumen de la muestra participante en la vibración se mantiene constante, el periodo de oscilación solo depende de la densidad de la muestra y de la temperatura del tubo. Para eliminar el coeficiente de temperatura del oscilador, se determina este valor. Un procesador digital incorporado calcula la densidad de la muestra a partir del periodo de oscilación mediante la relación: $D = A(T - T_0)$, donde T es el periodo real, T_0 el periodo del oscilador vacío, que resulta ser una constante de calibración, y A es una segunda constante para el oscilador individual. Los términos A y T_0 se

determinan durante la fabricación y se almacenan en la memoria del procesador (13).

El equipo permite visualizar de forma simultánea el valor de la densidad con tres decimales y de la temperatura con un decimal.

Las dos propiedades físicas: índice de refracción y densidad, se midieron por triplicado sobre cada muestra elaborada, por lo que los valores reportados corresponden al promedio de nueve lecturas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tratamiento de la información

Para abarcar completamente los sistemas ternarios estudiados, los puntos de composición se escogieron en la mayoría de los casos dividiendo el triángulo tomando proporciones del primer componente en variación del 10 % en peso, entre 0 y 90 %, y haciendo variar los componentes 2 y 3 en forma de relaciones que van desde 0 – 10 hasta 10 – 0, con lo que pueden tenerse 111 puntos de composición en un sistema totalmente homogéneo, como es el caso de W – A – PG, los cuales incluyen mezclas ternarias, binarias y las sustancias puras.

Los resultados se han presentado de forma gráfica, usando coordenadas cartesianas en las cuales se tiene el índice de refracción o la densidad en función del porcentaje de agua, y por otra parte, en función de la relación entre los componentes 2 y 3.

A partir de los gráficos cartesianos, por interpolación se han obtenido los correspondientes puntos de composición para determinados valores de las propiedades físicas estudiadas, los cuales son ubicados en diagramas triangulares (Gibbs-Rozeboom), y posteriormente unidos para obtener líneas isométricas: isoópticas con el índice de refracción e isopícnicas en el caso de la densidad (4, 14). Estos diagramas triangulares de líneas isométricas se usan como curvas de calibración para el método propuesto.

Hasta el momento los sistemas ternarios para los cuales se ha determinado experimentalmente el índice de refracción y la densidad, y se dispone de los correspondientes gráficos triangulares son los presentados en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Sistemas elaborados en escala de fracción másica con solventes de calidad USP.

Sistema	Componente 1	Componente 2	Componente 3	Referencias
1	Agua purificada	Alcohol USP	Propilenoglicol USP	10, 11, 15,16
2	Agua purificada	Alcohol USP	PEG 400 NF	10, 11
3	Agua purificada	Alcohol USP	Glicerina USP	10, 11, 15
4	Agua purificada	Propilenoglicol USP	Glicerina USP	10, 11
5	Agua purificada	Propilenoglicol USP	PEG 400 NF	10, 11, 17
6	Agua purificada	Glicerina USP	PEG 400 NF	10, 11
7	Propilenoglicol USP	Glicerina USP	PEG 400 NF	10, 11, 17
8	Alcohol USP	Propilenoglicol USP	PEG 400 NF	17
9	Agua purificada	Alcohol USP	PEG 200 NF	15
10	Agua purificada	Alcohol USP	Jarabe USP	9, 18, 19
11	Agua purificada	Alcohol USP	Sacarosa NF	19
12	Agua purificada	Alcohol USP	Sorbitol USP	9, 18, 20
13	Agua purificada	Alcohol USP	Sorbitol NF	20
14	Agua purificada	Propilenoglicol USP	Jarabe USP	18

Para los sistemas de la Tabla 1, debe aclararse que los gráficos han sido construidos utilizando sustancias calidad USP (21), sin tener en cuenta el agua que pueden llevar en su composición, caso particular del jarabe USP, sorbitol USP y alcohol

USP, o la que es permitida por la respectiva monografía como porcentaje de humedad, como en el caso de la glicerina USP o el propilenoglicol USP entre otros.

Tabla 2. Sistemas elaborados en escala de fracción molar con sustancias puras.

Sistema	Componente 1	Componente 2	Componente 3	Referencias
1*	Agua	Etanol	1,2-Propanodiol	16
2**	Agua	Etanol	Sacarosa	19
3**	Agua	Etanol	Sorbitol	20

* Este sistema es homogéneo en todas las composiciones posibles y está construido del 0 al 100 % de agua.

** Debido a la escasa solubilidad de los carbohidratos en etanol, estos sistemas presentan zonas de separación de fases y debido a la gran diferencia en los pesos moleculares entre el agua y el etanol, y la sacarosa y el sorbitol, los diagramas completos aparecen con una gran región de dos fases, por lo cual estos sistemas, están construidos entre el 80 y el 100 % de agua en porcentaje molar.

Planteamiento del método

La densidad y el índice de refracción de la muestra a analizar, de la cual deben conocerse sus componentes, se determinan a 20.0 ± 0.5 °C. El valor de densidad obtenido se localiza como una línea en el correspondiente diagrama triangular de densidad, obteniéndose la respectiva curva isopí-

cnica, posteriormente se aplica un procedimiento similar con el índice de refracción para obtener la curva isoóptica. Mediante la superposición de los triángulos y por ende de las dos curvas isométricas, se obtiene la composición de la mezcla a partir del punto de corte de las curvas trazadas con los valores determinados para la muestra problema.

El método funciona para mezclas ternarias, binarias y por supuesto para los componentes puros. El requisito es que la muestra corresponda estrictamente a una mezcla de los tres componentes que forman el sistema ternario cuyos gráficos triangulares se utilicen como curvas de calibración.

Ejemplo de aplicación del método propuesto

Se debe analizar la composición de una muestra correspondiente a una mezcla ternaria formada por agua, alcohol USP y propilenglicol USP, sistema cosolvente muy usado como vehículo de productos parenterales (22, 23). La muestra es termostataada a 20.0 ± 0.5 °C por una hora y posteriormente se determinan la densidad, encontrando un valor de 0.954 g/mL y el índice de refracción con un valor de 1.3875. Estos valores se ubican en las curvas de calibración para la densidad (Figura 1), e índice de refracción (Figura 2), trazando las curvas isométricas. Superponiendo los dos triángulos se encuentra el corte de las dos curvas en las coordenadas W-A-PG: 27, 35, 38 %, lo cual corresponde a la composición de la mezcla problema (Figura 3). Debido al grosor de las líneas isopícnicas e isoópticas obtenido en la elaboración de los diagramas triangulares, el resultado puede leerse con un error inferior al 1 % en peso, lo cual es bastante aceptable con fines de aplicación en la determinación de composición de vehículos cosolventes durante la producción industrial de medicamentos líquidos.

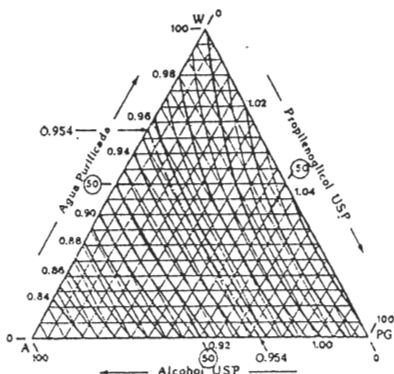


Figura 1. Sistema W-A-PG. Densidad (g/mL). 20.0 ± 0.5 °C. Línea discontinua: isopícnica 0.954 g/mL.

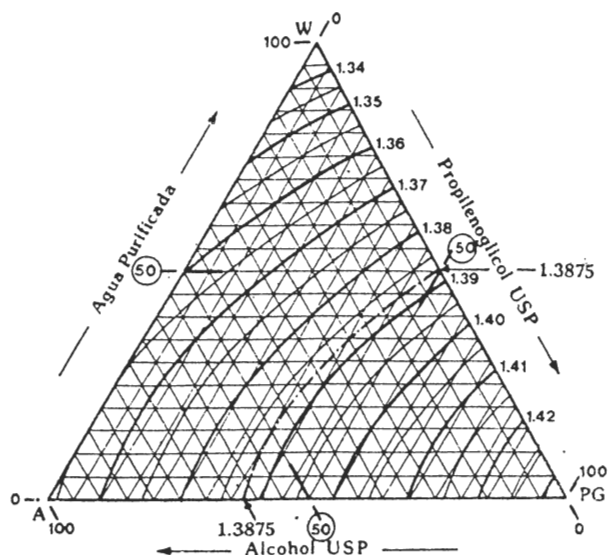


Figura 2. Sistema W-A-PG. Índice de refracción. 20.0 ± 0.5 °C. Línea discontinua: isoóptica 1.3875.

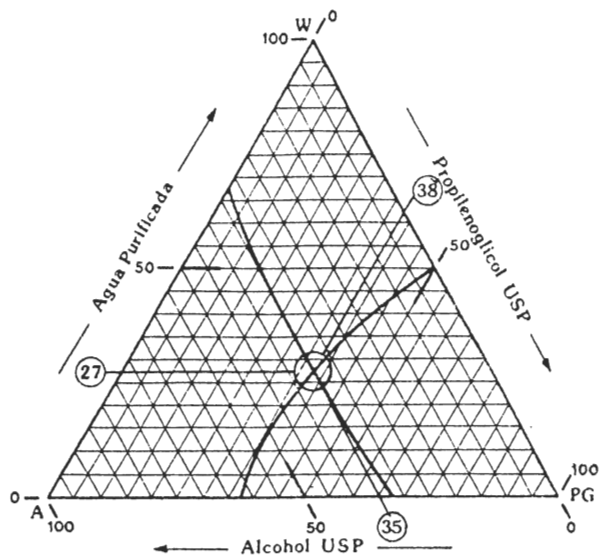


Figura 3. Sistema W-A-PG. Punto de corte isopícnica 0.954 g/mL e isoóptica 1.3875, 27-35-38 %.

El método ha sido usado con éxito en algunas investigaciones sobre la estabilidad física de vehículos solventes para determinar la variación de composición experimentada por las muestras

después de la exposición a diferentes condiciones de humedad relativa controlada (15, 18).

De los sistemas estudiados, el único que no se adapta al método propuesto es W – PG – J, en el cual no se pudo construir el diagrama triangular del índice de refracción ya que los valores de esta propiedad para PG y J son muy cercanos y la precisión del equipo no permite distinguir las diferentes proporciones relacionales PG – J, si bien con la densidad no hubo ningún problema, dada la diferencia en los valores de densidad de las tres sustancias constituyentes (18). En este sistema se recomienda el análisis usando el método de Karl-Fischer para determinar la proporción de agua y utilizar la densidad de la mezcla, considerando que el agua determinada incluye las contribuciones del jarabe y la humedad del propilenoglicol, por lo que debe hacerse el correspondiente balance de material, para determinar la composición real de la mezcla.

Las copias de los diagramas triangulares isopícnicos e isoópticos de los sistemas solventes ternarios referenciados se pueden conseguir comunicándose con los autores de este artículo.

Agradecimientos

Agradecemos de manera especial al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia y al Laboratorio Pharmacia & Upjohn de Colombia por facilitar las instalaciones y equipos requeridos para el desarrollo de estas investigaciones y a Merck Colombia, S.A. por la donación de algunas de las sustancias utilizadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. A.E. Leach y H.C. Lythgoe. The detection and determination of ethyl and methyl alcohols in mixtures by the immersion refractometer. *J. Am. Chem. Soc.*, **27**, 964 (1905).
2. J.F. Williams. Estimation of methanol in alcohol and alcoholic beverages, using the immersion refractometer. *Ind. Eng. Chem.*, **19**, 844 (1927).
3. C.M. Romero y L.H. Blanco. "Tópicos en Química Básica: Experimentos de Laboratorio". Colección Julio Carrizosa Valenzuela, No 5. Academia Colombiana de Ciencias Exacta, Físicas y Naturales. Santafé de Bogotá, D.C. 1996. pp 169-174.
4. L.S. Palatnik y A.I. Landau. "Phase Equilibria in Multicomponent Systems". Holt, Rinehart and Wilson, Inc. New York. 1964. pp 1-3.
5. R.E. Phares y G.J. Sperandio. Preparation of a phase diagram for coacervation. *J. Pharm. Sci.*, **53**, 518 (1964).
6. V.G. Yurkin, A.M. Rozen, M.P. Shapovazov y S.V. Shepeleva. Determination of composition of uranyl nitrate – nitric acid – water system by measuring density and refractive index. *Zh. Prikl. Khim.*, **38**(8) 1532 (1983). Tomado de Analytical Abstracts, CD-ROM.
7. T.V. Meling, O.V. Topalova, A.P. Leontiev y A.A. Bokk. Refractometric analysis of the ternary system water – methanol – diethyleneglycol. *Zh. Prikl. Khim.*, **62**(4) 893 (1989). Tomado de Analytical Abstracts, CD-ROM.
8. J. Kestin. "A Course in Thermodynamics". McGraw-Hill Book Co. New York. 1979. Vol I. pp 329-34.
9. J.A. Dávila y H.A. Romero. "Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes de uso farmacéutico. Parte III. Sistemas jarabe USP – alcohol USP – agua y sorbitol USP – alcohol USP – agua". Tesis de Grado. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. 1986.
10. F. Jiménez, D. Carreño y F. Martínez. Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de mezclas ternarias solventes de uso farmacéutico. Parte I. Índice de refracción y constante dieléctrica aparente. *Rev. Col. Cienc. Quim. Farm.*, **21**, 41 (1993).
11. 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. Quim. Farm.*, **21**, 60 (1993).
12. W.J. Moore. "Fisicoquímica Básica". Prentice-Hall, S.A. Mexico, D.F. 1986. pp 539-48.
13. Anton Paar KG Graz, Austria. Density Metter Operation Instruction. Manual de Funcionamiento.
14. A.W. Francis. "Liquid – Liquid Equilibriums". Interscience Publishers. John Wiley & Sons, Inc. New York. 1963. pp 13-17.
15. O.A. Cerquera y L.S. Arroyo. "Efecto de la humedad relativa sobre la estabilidad física de vehículos disolventes de uso farmacéutico. Sistemas agua – alcohol – poliol". Tesis de Grado. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. 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. 1999.
17. J.J. Eugenio y J.F. Hinestroza. "Efecto de la humedad relativa sobre la estabilidad física de mezclas disolventes de uso farmacéutico. Parte III". Tesis de Grado. Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. 1999.
18. S. Pérez y J.M. Useche. "Efecto de la humedad relativa sobre la estabilidad física de mezclas disolventes de uso farmacéutico. Parte II. Sistemas agua – alcohol – jarabe, agua – alcohol – sorbitol y agua – propilenglicol – jarabe". Tesis de Grado. Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. 1998.
19. M. Duque. "Estudio de los volúmenes molares y específicos parciales de sustancias en mezclas de interés farmacéutico. Parte III. Sistema agua – etanol – sacarosa". Tesis de Grado. Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. En preparación.
20. S. Rodríguez. "Estudio de 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. 1999.
21. USP23 – NF18. The United States Pharmacopeia and the National Formulary. The United States Pharmacopeial Convention. Easton, USA. 1995.
22. 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).
23. J.T. Rubino. "Cosolvents and Cosolvency. En: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Editada por J. Swarbrick y J.C. Boyland. Marcel Dekker, Inc. New York. 1988. Vol III.