

SOLUBILIDAD DE ACETAMINOFÉN EN SISTEMAS SOLVENTES AGUA – ALCOHOL – POLIOL

Yanneth Patricia Coronado, Juan Camilo Fonseca, Pilar Ester Luengas, Helber de Jesús Barbosa* y Fleming Martínez*¹.*

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

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

RESUMEN

Se determinó la solubilidad del Acetaminofén USP a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ en mezclas solventes representativas de los sistemas Agua Purificada – Alcohol USP – Propilenoglicol USP y Agua Purificada – Alcohol USP – Polietilenoglicol 200 NF, estableciendo las líneas de isosolubilidad en coordenadas triangulares, que definen las regiones de composición de las mezclas solventes en estudio más útiles para el diseño de formas líquidas homogéneas de este fármaco en cada uno de los sistemas estudiados. Se encontró que la adición del Polietilenoglicol 200 a la mezcla hidroalcohólica no afecta de manera significativa la solubilidad del Acetaminofén siempre y cuando la relación de la mezcla binaria Agua – Alcohol se encuentre en las proporciones adecuadas, según la cantidad de poliol adicionado; mientras que al adicionar Propilenoglicol USP, las solubilidades obtenidas para las mezclas hidroalcohólicas se ven disminuidas.

Palabras clave: Solubilidad – Acetaminofén – Sistemas ternarios – Propiedades fisicoquímicas – Cosolventes.

SUMMARY

SOLUBILITY OF ACETAMINOPHEN IN POLYOL – ALCOHOL – WATER SYSTEMS

Acetaminophen solubility was determined at $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ in solvent mixtures: Purified Water – Alcohol USP – Propylene glycol USP, as well as in the solvent mixture Purified Water – Alcohol USP – Polyethylene glycol 200 NF, establishing the lines of isosolubility that will define the composition regions of the solvent mixtures more probable for the design of an homogeneous liquid form of Acetaminophen in each one of the studied systems. It was found that the addition of the Polyethylene glycol 200 to hydroalcoholic mixture does not affect in a meaningful way the solubility of the Acetaminophen, if the binary relations are appropriate, depending of the quantity of polyol added; while upon adding Propylene glycol USP, the solubilities obtained for the hydroalcoholic mixtures were reduced.

Key Words: Solubility – Acetaminophen – Ternary systems – Physicochemical properties – Cosolvents.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el Acetaminofén es un fármaco conocido hace varias décadas, sigue siendo un reto para el diseñador farmacéutico el asegurar que la formulación de un SENF líquido homogéneo no presente problemas de precipitación durante los

Recibido para evaluación: Octubre de 1998

Aprobado para publicación: Marzo de 1999

procesos de elaboración ni durante el tiempo de vida útil del producto, lo cual es debido a que no se cuenta con la información suficiente para establecer las proporciones más adecuadas de los componentes que hacen parte del vehículo en sistemas solventes ternarios.

Para hacer más racional el diseño, se han desarrollado técnicas que buscan lograr la adecuada disolución de fármacos, tales como la cosolvenencia, que consiste en mezclar agua con solventes orgánicos con el objetivo de crear un medio cuyas propiedades fisicoquímicas permitan la disolución del fármaco (1, 2). Así, conociendo el Requerimiento Dieléctrico Aproximado del Sóluto (RDAS), entendiéndose éste como el valor de la Constante Dieléctrica (E) que permite la máxima solubilidad de un soluto en un sistema dado y utilizando la ecuación de Moore (3) modificada por Sorby y col. (4), la cual es útil para calcular el valor de la constante dieléctrica aparente del vehículo, necesario para disolver la cantidad requerida de fármaco, se hace una primera aproximación de la composición del sistema solvente apropiado.

Continuando con los estudios de solubilidad del Acetaminofén (5, 6), se determinó la solubilidad a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ en los sistemas ternarios Agua purificada - Alcohol USP - Propilenglicol USP (W-A-PG), y en el sistema Agua purificada - Alcohol USP - Polietilenglicol 200 NF (W-A-PEG), aplicando un procedimiento similar al presentado en la literatura para la solubilidad del Fenobarbital en sistemas ternarios (7, 8), y el tratamiento de la información es similar al realizado por Paruta y col. (9), y posteriormente por Martin y col. (10).

Los sistemas ternarios solventes considerados en este trabajo han sido estudiados previamente en lo relativo a sus propiedades fisicoquímicas (11), su estabilidad física frente al ambiente (12, 13), y se ha presentado un ejemplo de la posible aplicación de la información compilada al diseño de SENF líquidos (14).

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Agua purificada (W) Laboratorio de Farmacia Industrial, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Alcohol USP (A) (15), Empresa Licorera de Cundinamarca. Propilenglicol USP (PG) (15). Polietilenglicol 200 NF (PEG) (15). Acetaminofén USP (15).

Equipos

Balanza de platillo externo Mettler Toledo PB302. Espectrofotómetro UV-VIS Unicam Oriom Mattson. Agitador mecánico Shuttel-frecuencz TYSS II. Baño termostático Magni Whirl Blue M. Electric Company. Jeringas desechables. Swinnex de Polipropileno como portafiltro. Papel de filtro Whatman N°3. Frascos de vidrio de 60 mL con tapa de Polipropileno.

Ensayos preliminares

Teniendo en cuenta que el proceso de disolución es complejo y que es afectado por un muchos factores que dependen tanto del soluto como del solvente, como de las condiciones experimentales, se realizaron estudios preliminares tales como: Determinación del tamaño de partícula del Acetaminofén, efecto de los solventes utilizados sobre la longitud de onda de máxima absorción del Acetaminofén (16), determinación del Tiempo de Equilibrio de la disolución del Acetaminofén (17); todos estos ensayos, encaminados a establecer las condiciones mas adecuadas para el desarrollo del estudio en los sistemas ternarios propuestos.

Preparación de las mezclas cosolventes

Para abarcar todo el sistema, se preparan sesenta y seis mezclas cosolventes por triplicado, de los sistemas W-A-PG y W-A-PEG, incluyendo las mezclas binarias y los solventes puros en las posibles combinaciones con variaciones del 10% en

peso, las cuales corresponden a fracciones másicas decimales.

Disolución del acetaminofén

Una vez se han preparado cada una de las mezclas solventes se adiciona aproximadamente 5g de Acetaminofén por cada 20 mL de mezcla co-solvente, lo cual corresponde a un exceso de fármaco. Luego las muestras se someten a agitación media, de acuerdo con la escala del equipo, durante 1 hora y se dejan en reposo en un baño termostático a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ durante 48 horas hasta alcanzar el equilibrio. Alcanzada la saturación las mezclas se filtran con ayuda de un portafiltras plástico para retirar el sólido no disuelto.

Cuantificación de acetaminofén en las mezclas

Para la valoración de las soluciones de Acetaminofén se utilizó la técnica espectrofotométrica desarrollada por Tello y col. (16). Previo a la lectura de las muestras al UV fue necesario diluir con agua purificada las soluciones saturadas libres de sólido, para que la absorbancia se presente en la zona de linealidad según las leyes de Lambert y Beer, es decir entre 0.15 y 0.85.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de solubilidad de acetaminofén (g/100 mL), en los sistemas solventes bajo estudio, determinados a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ se presentan de forma gráfica cartesiana en las Figuras 1 y 3, y en forma de coordenadas triangulares en las Figuras 2 y 4.

Sistema W-A-PG

En la Figura 1 se muestra la solubilidad del Acetaminofén en las diferentes composiciones de las mezclas solventes, manteniendo constante el porcentaje de PG, observándose que variando la composición de la mezcla A - W, manteniendo constante el porcentaje del poliol, el comporta-

miento de la solubilidad presenta una misma tendencia polinómica, incluyendo la gráfica del 0% de PG, en la cual se obtuvo el mayor valor de solubilidad. En esta gráfica se puede observar que las mezclas con baja proporción de Alcohol son las que presentan más baja solubilidad es decir que el porcentaje de este solvente en la mezcla afecta de manera significativa la solubilidad del Acetaminofén en la misma.

Con las ecuaciones establecidas por medio de las regresiones polinómicas realizadas a los datos de solubilidad manteniendo constante la proporción de Propilenglicol (Figura 1), y manteniendo constante el porcentaje de Alcohol, se determinaron las composiciones de las mezclas solventes necesarias para obtener soluciones de Acetaminofén al 2%, 4%, 6%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18% y 20%, con el objetivo de abarcar todo el sistema, teniendo en cuenta que para estos porcentajes se podía interpolar un número representativo de datos para obtener la Figura 2, la cual permite visualizar de una manera más sistemática la solubilidad del Acetaminofén.

Sistema W-A-PEG

En la Figura 3 se muestra la solubilidad del Acetaminofén en las diferentes composiciones de las mezclas solventes manteniendo constante el porcentaje de PEG. De esta forma variando la composición de la mezcla Alcohol USP - Agua el comportamiento de la solubilidad del Acetaminofén sigue una tendencia similar al sistema anterior. Es de notar que el binario W-A, muestra que la solubilidad se comporta de la misma manera que en el resto del sistema a pesar de la ausencia del PEG 200 en la mezcla.

Se debe tener en cuenta que en todos los casos el máximo de solubilidad esta en un intervalo bastante estrecho, correspondiente a una solubilidad entre el 18 y 20 g/100 mL, es decir que independiente del porcentaje de PEG, cualquier mezcla solvente puede disolver hasta 18 g/100mL de Acetaminofén siempre y cuando la relación W-A se encuentre en las proporciones adecuadas en la

mezcla final, comportamiento muy diferente al sistema W-A-PG, donde independiente de las variaciones en la relación W-A, el máximo de solubilidad que se puede alcanzar con la mezcla varía según el porcentaje de PG en la misma. De lo anterior se puede evidenciar que algunas mezclas ternarias W-A-PEG, disuelven mayor cantidad de Acetaminofén que los solventes puros o que los binarios W-A, W-PEG o el binario A-PEG.

A partir de las ecuaciones obtenidas por la regresión polinómica manteniendo constante el porcentaje de Alcohol y el porcentaje de PEG respectivamente, se determinaron las composi-

ciones de las mezclas solventes necesarias para obtener soluciones de Acetaminofén del 3%, 5%, 8%, 10%, 12%, 14%, 16%, 18% y 20%, teniendo en cuenta que para estas solubilidades se podría interpolar un número suficiente de datos para el trazo de las líneas de isosolubilidad como se muestra en la Figura 4. Los diagramas triangulares (Figuras 2 y 4), pueden usarse para el diseño ya que muestran las zonas de composición disolvente más adecuadas según la cantidad de fármaco a disolver, mediante un procedimiento análogo al presentado en la literatura (14).

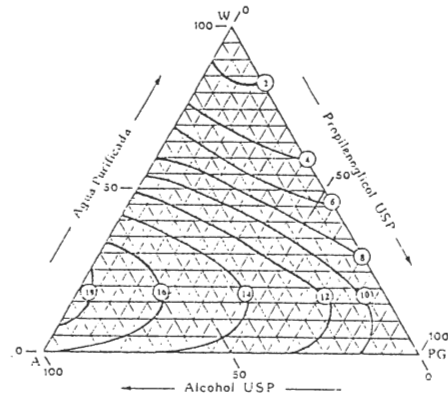
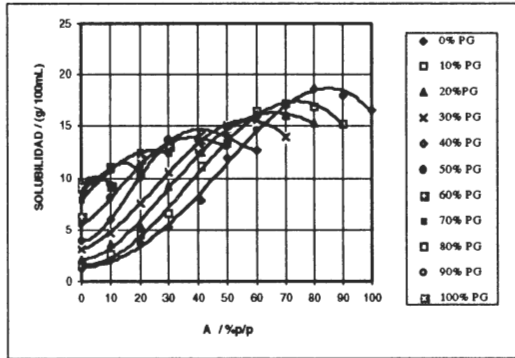


Figura 2: Solubilidad de Acetaminofén en el sistema Agua purificada - Alcohol USP - Propilenglicol USP a 20.0 ± 0.5°C.

Figuras 1 y 2. Solubilidad de Acetaminofén (g/100 mL), en el sistema W-A-PG a 20.0±0.5°C, en función de la composición del solvente

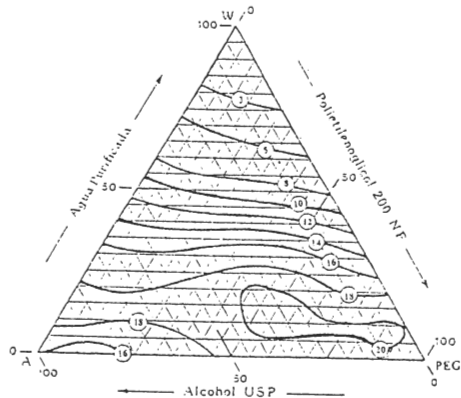
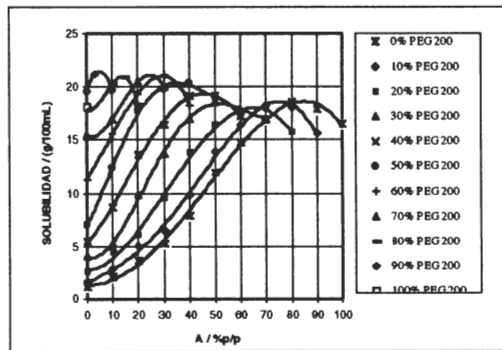


Figura 4: Solubilidad de Acetaminofén en el sistema Agua purificada - Alcohol USP - Polietilenglicol 200 NF a 20.0 ± 0.5°C.

Figuras 3 y 4. Solubilidad de Acetaminofén (g/100 mL), en el sistema W-A-PEG a 20.0±0.5°C, en función de la composición del solvente

Agradecimientos

Agradecemos de manera especial al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por facilitar los equipos y las instalaciones requeridos para el desarrollo de la parte experimental de esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. J.P. Rubino, Cosolvents and Cosolvency. En "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Ed. por J. Swarbrick. Marcel Dekker, New York, 1988. Vol 3. pp. 375 – 398.
2. O. Neira, F. Jiménez y L.F. Ponce De Leon, Influencia de la constante dieléctrica en la solubilización del diazepam. *Rev. Col. Cien. Quim. Farm.* **4**, 3 (1980).
3. W.E. Moore, The use of an Approximate Dielectric Constant to Blend Solvent Systems. *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, **47**, 855 (1958).
4. D.L. Sorby, R.G. Bitter y J.G. Web. Dielectric Constants of Complex Pharmaceutical Solvent Systems I. Water-Ethanol-Glycerin and Water-Ethanol-Propylene Glycol. *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1149 (1963).
5. V. Ferro y A. Avila. "Perfiles de solubilidad en diferentes sistemas solventes para algunos derivados de la anilina con acción antipirética - analgésica". Tesis de Grado. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. 1986.
6. A. Castillo y L. Gordillo, "Estudio comparativo de algunas muestras de acetaminofén del mercado nacional: Parte I : Solubilidad estándar y solubilidad en función del tiempo de equilibrio. Parte II: Perfiles de solubilidad y perfiles de disolución". Tesis de Grado. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. 1989. pp. 1-16 parte I, pp. 1-13 parte II.
7. C.F. Peterson y R.E. Hopponen, Solubility of Phenobarbital in Propylene Glycol - Alcohol - Water System. *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, **42**, 540 (1953).
8. M. Krause y J. Cross, Solubility of Phenobarbital in Alcohol - Glycerin - Water Systems. *J. Pharm. Sci.*, **53**, 540 (1964).
9. N.G. Lordi, B.J. Sciarrone, T.J. Ambrosio, and A.N. Paruta. "Dielectric Constants and Solubility". *J. Pharm. Sci.* **53**, 463 (1964).
10. A. Martin, P. Bustamante, and A.H.C. Chun. "Physical Pharmacy, Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences". 4th edition. Lea & Febiger Philadelphia, 1993. p 234.
11. F. Jiménez, D. Carreño, y F. Martínez. Determinación de Algunas Constantes Físicoquímicas de Mezclas Ternarias Solventes de Uso farmacéutico. Parte I. Índice de Refracción y Constante Dieléctrica Aparente *Rev. Col. Cien. Quim. Farm.* **21**, 41 (1993).
12. L.S. Arroyo, O.A. Cerquera, F. Jimenez, y F. Martinez, Estabilidad física de vehículos solventes. Parte I Sistema Agua – Alcohol – Propilenglicol. *Rev. Col. Cien. Quim. Farm.*, **26**, 21 (1996).
13. 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.
14. F. Jiménez y F. Martínez, Una estrategia para la selección sistemática de vehículos en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas. *Rev. Col. Cien. Quim. Farm.*, **24**, 19 (1995).
15. USP23 – NF18. The United States Pharmacopeia and the National Formulary. The United States Pharmacopeial Convention. Easton, USA. 1995.
16. M. Tello, V. Ferro y P. Avila, Estandarización de un método de análisis para analgésicos derivados de la anilina. *Rev. Col. Cien. Quim. Farm.* **16**, 39 (1987).
17. P.E. Luengas y C.E. Mora. "Estudio de algunos factores asociados con la solubilidad como base para la preformulación de formas farmacéuticas líquidas de Metronidazol". Tesis de Grado. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. 1.993.