

SOLUBILIDAD DE ACETAMINOFÉN EN LOS SISTEMAS AGUA – ALCOHOL USP – JARABE USP Y AGUA – ALCOHOL USP – SORBITOL USP

Clara Inés Bolaños, Ernesto Alonso Erazo, Pilar Luengas*, Helber Barbosa* y Fleming Martínez*¹

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

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

RESUMEN

Se determinó la solubilidad de una muestra de acetaminofén del mercado nacional a 20.0 ± 0.5 °C en sistemas solventes ternarios agua – alcohol USP – jarabe USP y agua – alcohol USP – sorbitol USP, como un aporte a la generación sistemática de información sobre las propiedades fisicoquímicas en estudios de preformulación de formas farmacéuticas líquidas homogéneas. Los resultados muestran que las mezclas agua – alcohol USP – jarabe USP de composición en peso 30 – 60 – 10 % y agua – alcohol USP – sorbitol USP de composición 20 – 70 – 10 %, respectivamente presentan los valores más altos de solubilidad para esta proporción de agente edulcorante, siendo estos valores 16.8 ± 0.1 g/100mL y 15.4 ± 0.2 g/100mL respectivamente.

Palabras clave: Solubilidad – Acetaminofén – Sistemas ternarios – Mezclas cosolventes.

SUMMARY

SOLUBILITY OF ACETAMINOPHEN IN SYRUP – ALCOHOL – WATER AND SORBITOL – ALCOHOL – WATER SYSTEMS

The solubility at 20.0 ± 0.5 °C of an acetaminophen sample in water – alcohol USP – syrup USP and water – alcohol USP – sorbitol USP ternary solvents systems, was determined as a

contribution to the systematic generation of information about the physical chemical properties of solvent mixtures in preformulation studies of homogeneous liquid pharmaceutical forms. The acetaminophen in solvent mixtures water – alcohol USP – syrup USP in composition 30 – 60 – 10 % weight/weight, and water – alcohol USP – sorbitol USP in composition 20 – 70 – 10 % presents a maximum of solubility of 16.8 ± 0.1 g/100mL and 15.4 ± 0.2 g/100mL respectively, for this proportion of edulcorant agent.

Key words: Solubility – Acetaminophen – Ternary systems – Cosolvent mixtures.

INTRODUCCIÓN

En el diseño de formas farmacéuticas del tipo solución, uno de los problemas más frecuentes es la ausencia de información completa que permita la selección adecuada de los constituyentes para la obtención de un sistema homogéneo y estable. De esta manera, la obtención de perfiles de solubilidad en sistemas solventes ternarios, se constituye en una herramienta valiosa para lograr una formulación que cumpla con las especificaciones preestablecidas (1).

En la actualidad, el acetaminofén es uno de los analgésicos de más uso dentro del mercado farmacéutico, haciendo parte tanto de formas farmacéuticas sólidas como de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, y es en estos últimos medicamentos donde la solubilidad del acetaminofén constituye una de las propiedades físicas determinantes en la elección del vehículo a utilizar.

A pesar de la temprana introducción de este principio activo en la terapéutica, para la industria

Recibido para evaluación: Octubre de 1998

Aprobado para publicación: Febrero de 1999

farmacéutica aún sigue siendo un reto la formulación de formas líquidas homogéneas estables (2), particularmente en lo concerniente a la consecución y mantenimiento en solución de la concentración requerida, debido a la escasa solubilidad en agua, siendo necesario utilizar cosolventes de uso farmacéutico.

Para este fármaco, en la literatura se encuentra información relacionada con su solubilidad en solventes de uso farmacéutico tales como, agua, alcohol USP, propilenglicol y glicerina, y en algunos sistemas binarios como: agua – alcohol USP, agua – glicerina, agua – polietilenglicol 400 y agua – propilenglicol, entre otros (3, 4). Respecto a su solubilidad en sistemas solventes ternarios, se dispone de información en los sistemas agua – alcohol USP – propilenglicol USP y agua – alcohol USP – polietilenglicol 200 NF (5). Relacionado con la solubilidad de este fármaco en sistemas acuosos edulcorados, Etman y Naggar (6), realizaron un estudio termodinámico del proceso de disolución en mezclas binarias agua – sacarosa, agua – sorbitol, y agua – glucosa.

En este trabajo se presenta la solubilidad del acetaminofén en los sistemas agua – alcohol USP – jarabe USP y agua – alcohol USP – sorbitol USP, los cuales constituyen el vehículo base de las formas líquidas conocidas como elixires, y que además, han sido previamente estudiados como vehículos disolventes en lo relativo a sus propiedades fisicoquímicas (7), y su estabilidad física (8).

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Acetaminofén USP de origen nacional. Agua purificada (W) Laboratorio de Farmacia Industrial, Universidad Nacional de Colombia. Alcohol USP (A), Empresa Licorera de Cundinamarca. Jarabe USP (J) Laboratorio de Farmacia Industrial. Sorbitol USP (S).

Equipos

Balanza de platillo externo Mettler Toledo PB302, espectrofotómetro UV-Visible Unicam Orion Mattson, agitador mecánico Shuttel-frecuenc TYSS II, baño termostático Magni Whirl Blue M. Electric Company, jeringas desechables, portafiltro de polipropileno Swinnex (MR), papel filtro Whatman N°3, frascos de vidrio de 60 mL con tapa de polipropileno.

Ensayos preliminares

Se realizaron los siguientes ensayos previos: determinación del tamaño de partícula del acetaminofén, determinación del efecto de los solventes utilizados sobre la longitud de onda de máxima absorción del fármaco (9), y determinación del tiempo de equilibrio de disolución (10).

Preparación de las mezclas cosolventes

Para abarcar todo el sistema, se prepararon mezclas ternarias y binarias y se evaluaron los solventes puros en las posibles combinaciones con variaciones del 10 % en peso, las cuales corresponden a fracciones máscas decimales, aplicando un procedimiento similar al presentado en la literatura para el estudio de la solubilidad del fenobarbital en sistemas ternarios (11, 12). El tratamiento de la información relacionada con los puntos de composición es similar al realizado para el mismo fármaco por Paruta y colaboradores (13), y posteriormente por Martin y colaboradores (14).

Disolución del acetaminofén

Se adicionó aproximadamente 5 g de acetaminofén a 20 mL de mezcla cosolvente aproximadamente, lo que se consideró como un exceso de fármaco. Posteriormente las muestras se sometieron a agitación mecánica durante una hora y se dejaron en reposo en baño termostático a 20.0 ± 0.5 °C durante 48 horas. Alcanzada la saturación las mezclas se filtraron para retirar el sólido no disuelto.

Cuantificación del acetaminofén en las mezclas

La valoración de las soluciones de acetaminofén se realizó mediante la técnica espectrofotométrica desarrollada por Tello y colaboradores (9).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sistema agua purificada – alcohol USP – jarabe USP (W – A – J)

En la Figura 1, se presenta el comportamiento de la solubilidad del acetaminofén en función de la variación de la composición del vehículo, donde se puede observar que la solubilidad se incrementa a medida que aumenta el porcentaje de alcohol USP en la mezcla. A medida que aumenta el porcentaje de agua purificada y el porcentaje de jarabe USP en la mezcla, se ve disminuida la solubilidad del fármaco, a excepción de las zonas correspondientes al binario alcohol USP – agua purificada (90 – 10 %, 80 – 20 % y 70 – 30 % respectivamente) y a las mezclas ternarias W – A – J con un porcentaje constante del 10 % de jarabe USP. En la zona que representa el sistema binario alcohol USP – agua purificada, se ve reflejado un aumento en la solubilidad del acetaminofén entre el 0 % y el 30 % de agua purificada alcanzándose un valor máximo de solubilidad de 18.9 ± 0.3 g/100mL en la mezcla 80 % de alcohol USP y 20 % de agua purificada, con lo cual se observa el efecto cosolvente que brinda la adición de agua en el binario alcohol USP – agua purificada.

En cuanto a la zona correspondiente a las mezclas donde la proporción de jarabe USP se mantiene constante en el 10 %, existe un pequeño aumento en la solubilidad del acetaminofén cuando se incrementa el porcentaje de agua purificada entre el 20 % y el 30 %, alcanzándose un valor máximo de solubilidad de 16.8 ± 0.1 g/100mL en la mezcla 30 – 60 – 10 % cuando se consideran mezclas con el 10 % de jarabe (15).

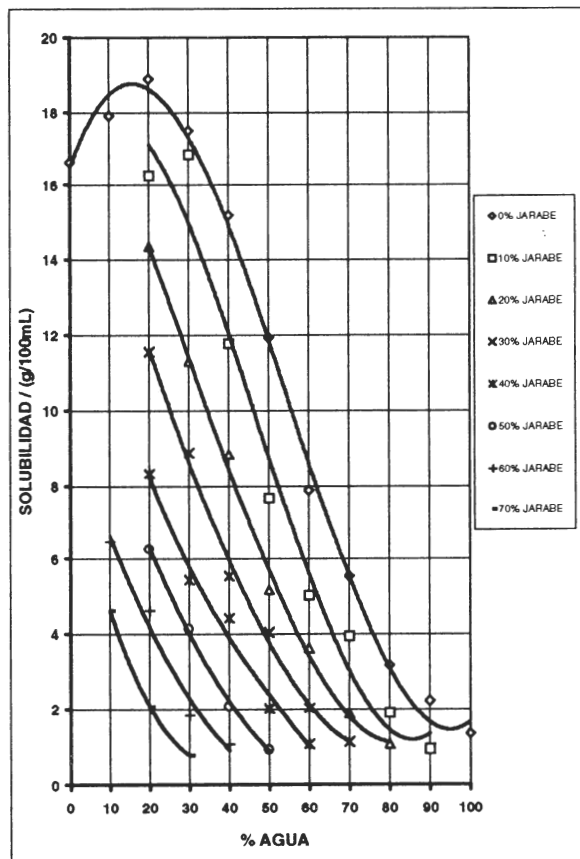


Figura 1. Solubilidad gramar del acetaminofén en el sistema agua purificada – alcohol USP – jarabe USP a 20.0 ± 0.5 °C

Sistema agua purificada – alcohol USP – sorbitol USP (W – A – S)

En la Figura 2 se muestra el comportamiento que presenta la solubilidad del acetaminofén en función de la composición del vehículo, donde se puede observar que de manera similar al sistema anterior, la solubilidad se incrementa con el aumento del porcentaje de alcohol USP en la mezcla ternaria. A medida que aumentan las proporciones de agua purificada y de sorbitol USP en la mezcla, se ve disminuida la solubilidad del fármaco, a excepción de la zona correspondiente al binario alcohol USP – agua purificada de composiciones 90 – 10 %, 80 – 20 %, 70 – 30 % respectivamente. El valor máximo de solubilidad para el acetaminofén en mezclas

ternarias W - A - S con el 10 % de sorbitol: 15.4 ± 0.2 g/100mL, corresponde a la mezcla cosolvente 20 - 70 - 10 % (15).

ción de jarabe USP o sorbitol USP conduce a valores similares de solubilidad para este fármaco.

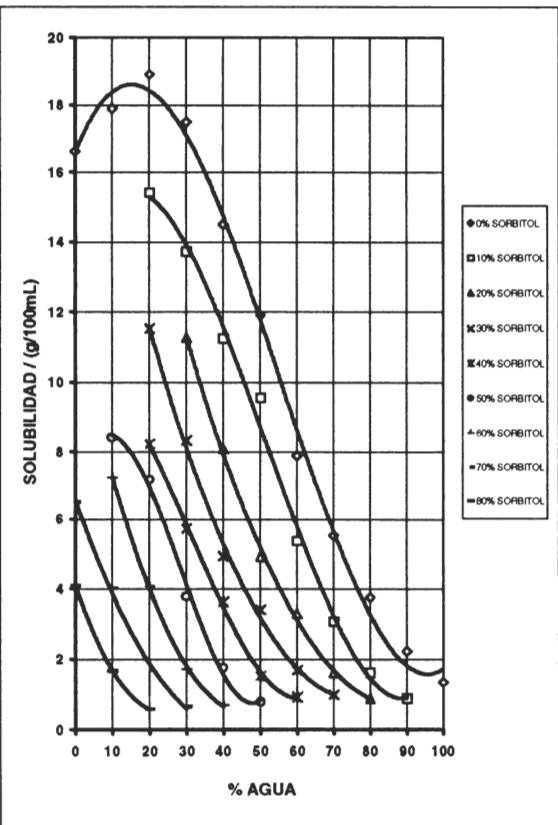


Figura 2. Solubilidad gram por 100 mL del acetaminofén en el sistema agua Purificada - alcohol USP - sorbitol USP a 20.0 ± 0.5 °C.

Comparación de los diagramas ternarios de solubilidad del acetaminofén en los sistemas W - A - J y W - A - S.

Comparando los gráficos triangulares de solubilidad del acetaminofén en estos dos sistemas (Figuras 3 y 4), se observa que las líneas de isosolubilidad entre el 2 y el 12 % (g/100mL) siguen una tendencia similar para los dos sistemas. Lo anterior permite afirmar que a proporciones de alcohol USP por debajo del 50 % aproximadamente, la utiliza-

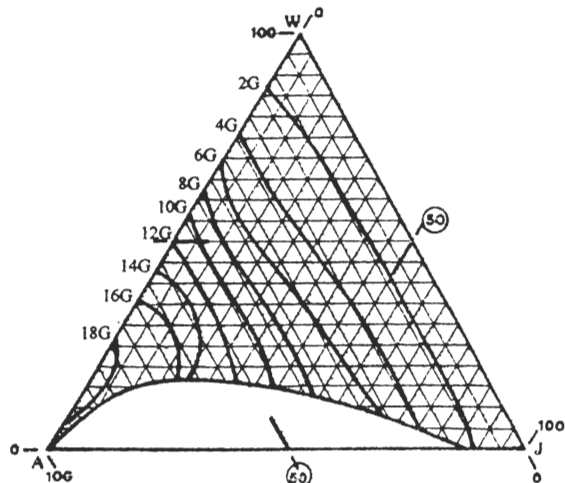


Figura 3. Solubilidad gram por 100 mL del acetaminofén en el sistema agua purificada - alcohol USP - jarabe USP a 20.0 ± 0.5 °C.

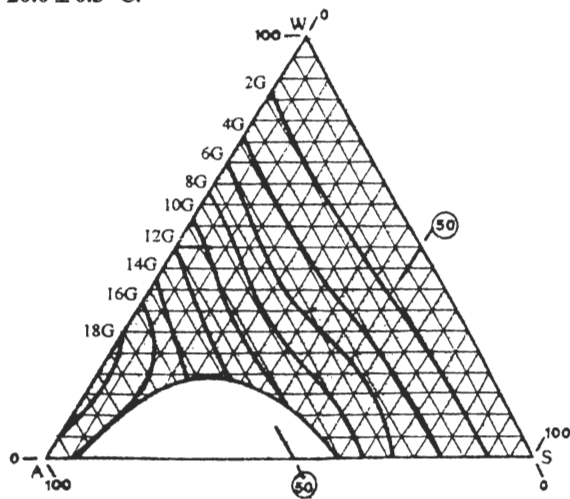


Figura 4. Solubilidad gram por 100 mL del acetaminofén en el sistema agua purificada - alcohol USP - sorbitol USP a 20.0 ± 0.5 °C.

Respecto a las líneas de isosolubilidad del 14 y 16 % (g/100mL) en los dos sistemas, la solubilidad varía de tal manera que para alcanzar

los mismos valores de solubilidad, el sistema W – A – S requiere una mayor proporción de alcohol USP que el sistema W – A – J.

En mezclas ternarias donde el porcentaje de alcohol USP es bajo (menor del 30 %), la adición tanto de agua purificada como de jarabe USP o sorbitol USP no afecta significativamente la solubilidad del acetaminofén, mientras que a porcentajes altos de alcohol USP (mayor del 40 %), la variación de la proporción de agua purificada, jarabe USP o sorbitol USP, presentan un efecto marcado sobre la solubilidad de este fármaco.

Agradecimientos

Agradecemos al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por facilitar los equipos y las instalaciones requeridos para el desarrollo de esta investigación, particularmente a los profesores Myriam Tello y Jaime Rojas.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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).
2. Profesor Titular Alfonso Rodríguez, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Comunicación personal. 1997.
3. V. Ferro y P. 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.
4. 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.
5. Y.P. Coronado, J.C. Fonseca, P.E. Luengas, H.J. Barbosa y F. Martínez. Solubilidad de acetaminofen en sistemas solventes agua – alcohol – poliol. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **28**, pag. 59 (1999).
6. M.A. Etman y V.F. Naggar. Thermodynamics of paracetamol solubility in sugar – water cosolvent systems. *Int. J. Pharm.*, **58**, 177 (1990).
7. J. Dávila y H. Romero. "Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes de uso farmacéutico. Parte III. Sistemas Jarabe USP – Alcohol USP – Agua, Sorbitol USP – Alcohol USP – Agua". Tesis de Grado. Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. 1986, pp. 11-28.
8. 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.
9. M. Tello, V. Ferro, y P. Avila. Estandarización de un método de análisis para analgésicos derivados de la Anilina. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **16**, 39 (1987).
10. 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. 1993.
11. 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).
12. M. Krause y J. Cross. Solubility of phenobarbital in alcohol – glycerin – water systems. *J. Pharm. Sci.*, **53**, 540 (1964).
13. N.G. Lordi, B.J. Sciarrone, T.J. Ambrosio y A.N. Paruta. Dielectric constants and solubility. *J. Pharm. Sci.*, **53**, 463 (1964).
14. 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. pp 234.
15. C.I. Bolaños y E.A. Erazo. "Determinación de la solubilidad del acetaminofén en sistemas solventes ternarios. Parte I. Agua – alcohol USP – jarabe USP y agua – alcohol USP – sorbitol USP". Tesis de Grado. Carrera de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. 1998.