

## ESTABILIDAD FÍSICA DE VEHÍCULOS DISOLVENTES. PARTE III. SISTEMA AGUA – PROPILENOGLICOL – JARABE

Sergio Pérez, José Manuel Useche, Helber de Jesús Barbosa\* y Fleming Martínez\*<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> E-mail: fmartine@ciencias.ciencias.unal.edu.co

### RESUMEN

En este trabajo se reporta la variación de peso experimentada por mezclas representativas, de composición definida del sistema ternario: Agua Purificada - Propileno glicol USP - Jarabe USP, en ambientes de Humedad Relativa (HR) controlada del 51.8% y 86.4% a 17.9°C, determinados en cámara cerrada y en cámara abierta al ambiente. Se encontró mayor aumento de peso en los sistemas sometidos a HR del 86.4% en cámara cerrada, principalmente en mezclas con alta proporción de Propileno glicol. En las mezclas que presentan evaporación, este fenómeno es más pronunciado en HR de 51.8% en cámara cerrada.

**Palabras clave:** Estabilidad física – Sistemas ternarios – Humedad relativa – Cosolventes – Acondicionadores de humedad – Propiedades fisicoquímicas.

### SUMMARY

#### PHYSICAL STABILITY OF SOLVENT MIXTURES. PART III. WATER – PROPYLENE GLYCOL – SYRUP SYSTEM

In this paper we present the effect of the relative humidity (RH) on the ternary system weight variation: Purified Water - Propylene glycol USP - Syrup USP, in controlled environments at RH of 51.8% and 86.4% at 17.9°C, established in closed chambers and in an open room chamber. We found a higher evaporation rate when the mixtures were

placed at RH of 51.8% in closed chamber. The weight was higher at RH of 86.4%, this behavior increases as a higher Propylene glycol proportion is used in the mixture.

**Key words:** Physical stability – Relative humidity – Ternary systems – Cosolvents – Humectants – Physicochemical properties.

### INTRODUCCIÓN

En trabajos anteriores (1-3), hemos presentado el comportamiento ambiental de estabilidad física de sistemas ternarios de uso en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, pero si se hace la consideración especial de la composición general de los vehículos hidroalcohólicos edulcorados tales como el elixir, se puede ver que la mezcla disolvente corresponde básicamente a un sistema cuaternario formado por Agua Purificada, Jarabe, Alcohol y un agente acondicionador de humedad tal como el Propileno glicol o la Glicerina (4 - 6).

Con la información presentada en el presente artículo, concerniente a la estabilidad física del sistema ternario Agua – Propileno glicol – Jarabe, ampliamos la información presentada en los trabajos precedentes, para los sistemas Agua – Alcohol – Propileno glicol (2), y Agua – Alcohol – Jarabe (3), como una aproximación por extrapolación a la estabilidad física de mezclas cuaternarias correspondientes al sistema Agua – Alcohol – Jarabe – Propileno glicol, representativo de las formas farmacéuticas tipo elixir.

La representación gráfica de un sistema cuaternario requiere de un volumen regular de cuatro caras triangulares, es decir un tetraedro (Tetraedro de Roozeboom – Fedorov), haciéndose difícil su manejo gráfico en papel. Debe recordarse que con

Recibido para evaluación: Octubre de 1998

Aprobado para publicación: Julio de 1999

cuatro componentes se forman: un sistema cuaternario, cuatro sistemas ternarios y seis sistemas binarios (7). La obtención y el procesamiento de los datos, y la representación de propiedades físicas o químicas en un sistema cuaternario implica una gran cantidad de puntos de composición definida que hace muy difícil la parte experimental, analítica y gráfica de estos sistemas. Por lo tanto, una forma de obtener información aproximada relativa a propiedades en sistemas cuaternarios, es mediante la extrapolación de los comportamientos presentados por los correspondientes sistemas ternarios, procedimiento aplicado originalmente para la estimación de propiedades de sistemas ternarios a partir de los datos de sus correspondientes sistemas binarios (8).

## PARTE EXPERIMENTAL

### Materiales

Agua Purificada (W). Propilenglicol USP (PG) (0.12% p/p de agua), Dow Chemical & Co. Jarabe USP (J) (63.85% p/p de sacarosa), Laboratorio de Farmacia Industrial. Sulfato ácido de sodio, preparado en el laboratorio a partir de hidróxido de sodio y ácido sulfúrico de calidad industrial. Sulfato de sodio, grado comercial.

### Equipos

Balanza analítica digital Mettler AE 160. Balanza digital Mettler Toledo PB302. Higrotermógrafo digital Hanna Instruments HI916. Cámaras cerradas de humedad relativa controlada formadas por desecadores de vidrio con soluciones sobresaturadas de sales que permiten las condiciones requeridas.

### Preparación de las muestras

Las mezclas estudiadas en el presente trabajo fueron escogidas seleccionando aquellos vehículos en los cuales el agua está presente entre 0.0 y 100.0% con incrementos del 20.0% (p/p), y en cada uno de ellos, se estudiaron proporciones de propilenglicol - jarabe, en forma de relaciones (Re PG-J), entre 0.0 y 100.0% con incrementos del 20.0%

(p/p), sobre el peso restante de agua, ya que en todas las composiciones del sistema ternario se presenta una sola fase con lo que se tiene un sistema líquido homogéneo. El procedimiento de preparación de las muestras es el mismo presentado en un artículo anterior (2) y en trabajos realizados previamente (9 - 11).

### Exposición de las muestras a las humedades relativas en estudio

El procedimiento seguido es similar al presentado en el artículo anterior (3). Las condiciones de humedad relativa evaluadas son las mismas, y se presentan en la Tabla 1 (12, 13).

Tabla 1. Condiciones de Humedad Relativa empleadas ( $17.9 \pm 0.8^\circ\text{C}$ )

Abreviatura	Medio de exposición	% Humedad relativa
HR1	NaHSO <sub>4</sub>	51.8 ± 1.9
HR2	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	86.4 ± 3.3
HRamb	Ambiente	60.8 ± 2.4

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A diferencia del comportamiento encontrado en los sistemas presentados anteriormente (2 y 3); en los cuales la evaporación era el principal fenómeno presentado, en este sistema formado por dos agentes considerados como acondicionadores de humedad, en la mayoría de las mezclas expuestas en cámara cerrada, el fenómeno principal es la toma de agua del ambiente por parte del sistema, por lo tanto la unidad a utilizar en el presente trabajo será (mg/h.cm<sup>2</sup>), no siendo necesario multiplicar por el factor (-1) debido a que la mayoría de resultados se ubican en el primer cuadrante del plano cartesiano, si bien en cámara abierta al ambiente ocurre lo contrario.

### Comportamiento de las mezclas

Como parámetro para definir y evaluar la estabilidad física de los diferentes vehículos

disolventes bajo estudio, se considera la variación de peso que experimentan los sistemas expuestos a diferentes condiciones de humedad relativa, la cual puede corresponder a disminución cuando se presentan fenómenos de evaporación del agua de la mezcla, o a un aumento debido a la toma de agua del ambiente por parte del sistema expuesto, lo cual depende de la composición del vehículo y de la humedad relativa.

La variación de peso experimentada por las mezclas a las diferentes humedades relativas estudiadas, con respecto a la composición se presenta en la Tabla 2. De forma similar a los trabajos anteriores (2, 3), se presentan los resultados en forma de gráficos cartesianos planos (Figuras 1 - 6), y triangulares de Gibbs-Rozeboom (Figuras 7 y 8).

#### *Efecto de la proporción de Agua*

En la Figura 1 (HR 51.8% en cámara cerrada), se puede observar que al aumentar la proporción de agua dentro de la mezcla, manteniendo constante la relación propilenoglicol - jarabe, disminuye la variación de peso cuando se presenta absorción de agua por el sistema, y que aumenta la evaporación del agua en las mezclas que presentan este fenómeno. Algo similar ocurre en cámara abierta al ambiente (Figura 3) pero con diferente intensidad para los dos fenómenos presentados. En cámara de HR 86.4% (Figura 2) todas las mezclas presentan incremento de peso, y puede observarse que la forma de las curvas es similar a la presentada por las mezclas en las otras dos condiciones de HR. Las curvas presentan una tendencia polinómica de tercer orden, con coeficientes de correlación cercanos a la unidad, indicativo de los fenómenos de transferencia de agua que se presentan (absorción y evaporación), los cuales son dependientes únicamente de la composición, ya que se tienen casi constantes la Presión, la Temperatura y la Humedad Relativa.

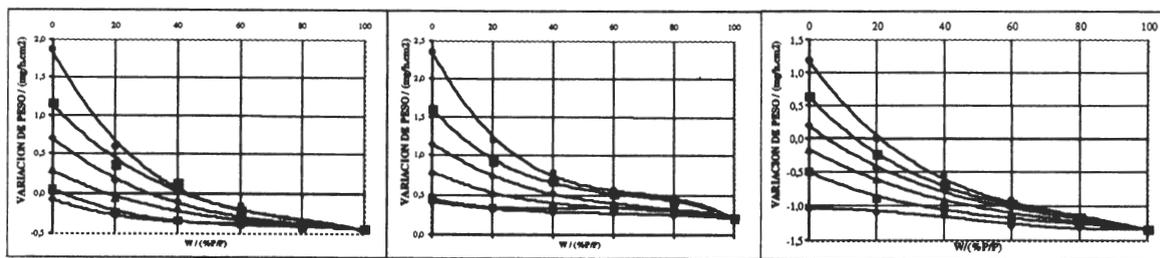
#### *Efecto de la proporción Propilenoglicol - Jarabe*

En la Figura 4 se observa que al aumentar la proporción de propilenoglicol manteniendo constante el porcentaje de agua en el sistema, aumenta la absorción de agua del ambiente en las mezclas

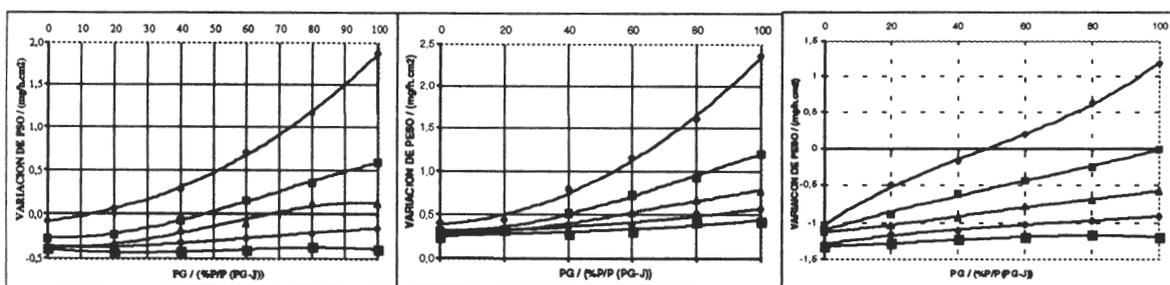
que sufren este fenómeno. En cámara abierta al ambiente (Figura 6), las mezclas presentan un comportamiento similar pero con diferente intensidad. Las curvas también presentan tendencia polinómica de tercer orden.

**Tabla 2. Variación de peso en función de la composición y la humedad relativa a  $17.9 \pm 0.8$  °C**

Re PG-J	%W	%PG	%J	Variación de Peso (/mg/h.cm <sup>2</sup> )		
				HR <sub>Amb</sub>	HR1	HR2
0 - 10	0	0	100	-1.04	-0.08	0.41
	20	0	80	-1.09	-0.27	0.32
	40	0	60	-1.13	-0.36	0.28
	60	0	40	-1.29	-0.37	0.27
	80	0	20	-1.32	-0.39	0.24
	100	0	0	-1.34	-0.45	0.21
2 - 8	0	20	80	-0.50	0.06	0.44
	20	16	64	-0.88	-0.23	0.34
	40	12	48	-1.03	-0.34	0.33
	60	8	32	-1.17	-0.38	0.33
	80	4	16	-1.28	-0.44	0.32
	100	0	0	-1.34	-0.45	0.21
4 - 6	0	40	60	-0.17	0.29	0.79
	20	32	48	-0.61	-0.07	0.52
	40	24	36	-0.92	-0.19	0.39
	60	16	24	-1.10	-0.32	0.36
	80	8	12	-1.23	-0.42	0.27
	100	0	0	-1.34	-0.45	0.21
6 - 4	0	60	40	0.19	0.70	1.15
	20	48	32	-0.44	0.16	0.73
	40	36	24	-0.78	-0.10	0.52
	60	24	16	-1.02	-0.27	0.39
	80	12	8	-1.20	-0.41	0.31
	100	0	0	-1.34	-0.45	0.21
8 - 2	0	80	20	0.63	1.16	1.60
	20	64	16	-0.25	0.36	0.93
	40	48	12	-0.69	0.12	0.67
	60	32	8	-0.97	-0.22	0.51
	80	16	4	-1.17	-0.37	0.42
	100	0	0	-1.34	-0.45	0.21
10 - 0	0	100	0	1.19	1.87	2.36
	20	80	0	-0.01	0.59	1.20
	40	60	0	-0.57	0.12	0.78
	60	40	0	-0.91	-0.16	0.56
	80	20	0	-1.20	-0.40	0.43
	100	0	0	-1.34	-0.45	0.21



Figuras 1, 2 y 3. Variación de peso (mg/h.cm<sup>2</sup>) en función de la proporción de agua. Fig 1: HR 51.8 ± 1.9 %. Fig 2: HR 86.4 ± 3.3 %. Fig 3: HRamb.



Figuras 4, 5 y 6. Variación de peso (mg/h.cm<sup>2</sup>) en función de la proporción de propilenglicol. Fig 4: HR 51.8 ± 1.9 %. Fig 5: HR 86.4 ± 3.3 %. Fig 6: HRamb.

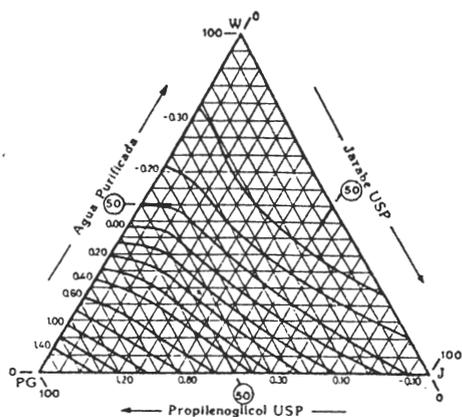


Figura 7. Variación de peso (mg/h.cm<sup>2</sup>) en función de la composición. HR 51.8 ± 1.9 %. (17.9 ± 0.8°C).

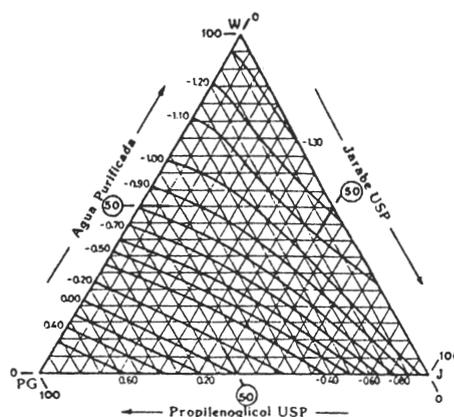


Figura 8. Variación de peso (mg/h.cm<sup>2</sup>) en función de la composición. HRamb 60.8 ± 2.4 %. (17.9 ± 0.8°C).

### Efecto de la Humedad Relativa

Se puede observar que la evaporación en cámara cerrada solo se presenta en ambiente de HR

de 51.8%, y que la ganancia de peso en el sistema es mayor en humedad relativa de 86.4%, principalmente en mezclas con alta proporción de propilenglicol.

En cámara abierta al ambiente el comportamiento obtenido es muy similar al encontrado en el sistema expuesto a HR de 51.8% en cámara cerrada, con la salvedad, de que solo hay aumento de peso en mezclas con una elevada proporción de propilenglicol, comportamiento que se puede visualizar más adecuadamente en los gráficos triangulares (Figuras 7 y 8).

En el sistema bajo estudio, el agua pura en cámara cerrada aumenta de peso en HR del 86.4%, mientras que en cámara cerrada a HR 51.8% y en cámara abierta al ambiente (HR 60.8%), disminuye por evaporación.

### Agradecimientos

Agradecemos al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por facilitar las instalaciones y los equipos empleados en el desarrollo de la parte experimental de este trabajo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. F. Jiménez y F. Martínez, Efecto de la Humedad Relativa sobre la estabilidad física de algunos sistemas ternarios utilizados en el diseño de formas farmacéuticas líquidas de administración peroral. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **25**, 60 (1996).
2. L.S. Arroyo, O.A. Cerquera, F. Jiménez y F. Martínez, Estabilidad física de vehículos disolventes. Parte I. Sistema Agua - Alcohol - Propilenglicol. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **26**, 20 (1997).
3. F. Martínez y S. Pérez, Estabilidad física de vehículos disolventes. Parte II. Sistema Agua - Alcohol - Jarabe. *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **27**, 35 (1998).
4. H.C. Ansel, N.G. Popovich y L. V. Allen, Jr., "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems". 6<sup>th</sup> edition. Lea & Febiger. Williams & Wilkins. Philadelphia, USA. 1995. pp 247-251.
5. J.C. Boylan, Liquids. In: "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". Edited by L. Lachman, H.A. Lieberman y J.L. Kanig. Lea & Febiger. Philadelphia, USA. 1986. pp 473-476.
6. J.G. Nairn. Soluciones, emulsiones, suspensiones y extractivos. En: "Remington Farmacia". V. 2. 17<sup>a</sup> ed. Editado por A.R. Gennaro. Editorial Médica Panamericana. B. A., Argentina. 1987. pp 2032-2038.
7. L.S. Palatnik and A.I. Landau, "Phase Equilibria in Multicomponent Systems". Holt, Rinehart and Winston, Inc. N. Y., USA. 1964. pp 1-7.
8. Profesor Fernando Jiménez-Muñoz, (Q.E.P.D). Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia. Comunicación personal (1993).
9. L.S. Arroyo y O.A. Cerquera, "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).
10. J. Dávila y H. 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). pp 22, 73-77.
11. 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.
12. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. USP 23 - NF 18. The United States Pharmacopeial Convention. Easton, USA. 1995.
13. D.R. Lide, "CRC, Handbook of Chemistry and Physics". 72<sup>th</sup> edition. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida. 1991. pp E-42.