

Aplicación del método de Bakhuis-Rooseboom para el cálculo de volúmenes específicos parciales en sistemas ternarios

Sylvia Rodríguez, Ricardo Vargas

*Jorge Pinzón**

*Helber Barbosa**, Fleming Martínez**1*

Resumen

Tomando como base el método de los interceptos y las pendientes de Bakhuis-Rooseboom, en este trabajo se desarrolló una aplicación en la determinación de los volúmenes específicos parciales de componentes en mezclas ternarias, lo cual resulta de utilidad práctica en el diseño de medicamentos líquidos homogéneos ya que permite estimar las contribuciones volumétricas de cada uno de los componentes en el momento de la preformulación de estos sistemas de entrega de fármacos.

Palabras clave: Volumen específico parcial – Método de Bakhuis-Rooseboom – Medicamentos líquidos.

Summary

Application of the Bakhuis-Rooseboom method for estimation of partial specific volumes in ternary systems

In this paper an application for the estimation of partial specific volumes of components in ternary mixtures was developed based on the Bakhuis-Rooseboom method. This extended procedure might be useful in preformulation studies of homogeneous liquid pharmaceutical dosage forms because it facilitates the estimation of the respective volumetric contributions for all the components.

Key words: Partial specific volume – Bakhuis-Rooseboom method – Liquid Dosage Forms.

Recibido para evaluación: Octubre de 2001
Aceptado para publicación: Octubre de 2002

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

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

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

Introducción

Matemáticamente el volumen molar parcial de un compuesto i en solución (1, 2), se define como:

$$V_{p_i} = (\partial V / \partial n_i)_{T, P, n, i \neq j} \quad (\text{Ec. 1})$$

En la cual V es el volumen total, V_{p_i} es el volumen molar parcial del componente i , $\partial V / \partial n_i$ es la variación ocasionada en el volumen total por una variación infinitesimal del número de moles del componente i , manteniendo constantes la temperatura, la presión y las moles del componente j . Para el volumen específico parcial (3), se tiene:

$$v_{p_i} = (\partial V / \partial m_i)_{T, P, m, i \neq j} \quad (\text{Ec. 2})$$

Donde V es el volumen total, v_{p_i} es el volumen específico parcial del componente i , $\partial V / \partial m_i$ es la variación ocasionada en el volumen total por una variación infinitesimal de la masa en gramos del componente i , con condiciones análogas al caso del volumen molar parcial. A partir de los volúmenes molares o específicos parciales y de la composición expresada en moles, en masa, en fracción molar o en fracción másica (X o μ), el volumen de mezcla puede calcularse de la siguiente forma:

$$V = \sum m_i V_{p_i} \quad (\text{Ec. 3})$$

$$v = \sum \mu_i V_{p_i} \quad (\text{Ec. 4})$$

$$v = \sum X_i V_{p_i} \quad (\text{Ec. 5})$$

En las cuales, V es el volumen total después del proceso de mezcla, V_{p_i} es el volumen específico parcial del componente i , v es el volumen obtenido por gramo de mezcla (volumen específico), m_i es la masa en gramos del componente i y finalmente, μ_i y X_i son las fracciones másicas y molares del componente i . Para mezclas ternarias, las ecuaciones anteriores toman la forma:

$$V = m_1 V_{p_1} + m_2 V_{p_2} + m_3 V_{p_3} \quad (\text{Ec. 6})$$

$$v = \mu_1 V_{p_1} + \mu_2 V_{p_2} + \mu_3 V_{p_3} \quad (\text{Ec. 7})$$

$$v = X_1 V_{p_1} + X_2 V_{p_2} + X_3 V_{p_3} \quad (\text{Ec. 8})$$

Por experiencia se sabe que en el proceso de mezcla homogénea los volúmenes de los componentes no son aditivos, salvo en sistemas ideales, los cuales son prácticamente inexistentes y que además no encuentran aplicaciones reales en las ciencias farmacéuticas. Puesto que casi el 100% de las sustancias utilizadas en el diseño de medicamentos líquidos homogéneos no presentan aditividad de los volúmenes en la mezcla, es muy común utilizar la conocida expresión *cantidad suficiente para...* (c.s.p...), para indicar la cantidad requerida de vehículo (generalmente agua) en la formulación, lo cual resulta muy impreciso. Por lo tanto, para hacer más racional el diseño de estos sistemas de entrega, en este trabajo se planteó una aplicación del método clásico de las pendientes y los interceptos (regla de Bakhuis-Rooseboom), para el cálculo de los volúmenes específicos y molares parciales de los componentes de vehículos solventes líquidos correspondientes a mezclas líquidas ternarias. La aplicación consiste básicamente en tratar inicialmente al sistema ternario como un pseudobinario, esto es, formado por los dos componentes A y (B + C), resolviendo posteriormente el sistema binario (B + C) independientemente del componente A. Esta propuesta se convierte en otra aplicación de la información fisicoquímica generada en trabajos de grado adelantados en nuestro grupo de investigación, particularmente en lo relacionado con la densidad de mezclas representativas de diferentes sistemas multicomponente de uso farmacéutico (4).

Parte experimental

La metodología utilizada para la preparación de las mezclas, la determinación de la densidad y el procesamiento de la información relacionada ha sido ampliamente documentada en trabajos anteriores (5, 6). El volumen específico de las mezclas se obtiene como el recíproco de la densidad.

Resultados y discusión

En la Tabla 1 se presentan los valores de densidad y de volumen específico (recíproco de la densidad), en función de la composición (expresada en fracción molar) de las mezclas representativas del sistema ternario agua-etanol-1,2-propanodiol (W-Et-Pr). Estas mismas sustancias variando la pureza (esto es, el contenido de agua permitido por las farmacopeas), corresponden al sistema agua-alcohol USP-propilenglicol USP (W-A-PG), el cual junto con el anterior, han sido estudiados rigurosamente (7), con un número de puntos de composición igual a 111, muy superior al presentado en este trabajo.

Fundamento del método

En sistemas binarios el método de los interceptos resuelve directamente los volúmenes parciales de los dos componentes, mientras que en sistemas ternarios, la solución instantánea no es posible puesto que en este caso no se trata de una línea de respuesta (de volumen específico de mezcla), sino de una superficie de respuesta (prisma), por lo cual debe aplicarse el método clásico de los interceptos en dos etapas, en primer lugar según lo expuesto por Kestin (8) para sistemas binarios y posteriormente de acuerdo a lo planteado por Perrot (9) para sistemas ternarios. Este desarrollo específico se presenta a continuación:

Planteamiento del método

Se construyó una gráfica del volumen específico de la mezcla en función del porcentaje mol a mol de agua para cada una de las relaciones entre etanol y 1,2-propanodiol (Relaciones Et-Pr). Se expresó la composición de las mezclas en porcentaje ya que la gran mayoría de datos y figuras de volumen específico generados en nuestro grupo de investigación se han presentado de esta forma. Esta gráfica se elaboró usando el asistente para gráficas del programa Microsoft Excel™ versión para Office 97, obteniendo las líneas de tendencia más adecuadas con ayuda del programa CurveExpert 1.24™. Estos programas se utilizaron para los cálculos requeridos en los pasos siguientes. Una vez realizada esta gráfica (Fig. 1) y sus respectivos modelos de regresión (generalmente polinomios regulares de orden dos o tres) con ayuda del programa CurveExpert 1.24, se determinaron los valores de las pendientes en cada uno de los puntos de composición definida (derivando las funciones obtenidas por regresión). Es importante aclarar que tradicionalmente en la literatura se trabaja el volumen molar de mezcla en función de la composición molar, mientras que en este trabajo, como se indicó anteriormente se utilizó el volumen específico de mezcla en función de la composición, sin embargo se ha encontrado que matemáticamente este cambio no altera los resultados, siempre que se tenga en cuenta la masa molar de los componentes para la conversión entre los volúmenes molares parciales y específicos parciales.

Empleando el método clásico de los interceptos, se determinó el volumen específico del agua y el volumen específico del sistema binario etanol-1,2-propanodiol correspondiente, a través de las siguientes expresiones:

$$V_{pw} = v_{esp} + 100 X_{Et-Pr} (\partial v_{esp} / \partial 100 X_w)_{P,T,X(Et-Pr)} \quad (\text{Ec. 9})$$

Tabla 1. Densidades y volúmenes específicos de las mezclas en función de la composición expresada en fracción molar para el sistema W–Et–Pr ($20.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$).

Relación Et-Pr	Composición			$\rho / \text{g cm}^{-3}$	$V_{\text{esp}} / \text{cm}^3 \text{g}^{-1}$
	X_w	X_{Et}	X_{Pr}		
0-10	0.00	0.00	1.00	1.038	0.963
	0.20	0.00	0.80	1.039	0.962
	0.40	0.00	0.60	1.042	0.960
	0.60	0.00	0.40	1.044	0.958
	0.80	0.00	0.20	1.038	0.963
	1.00	0.00	0.00	0.998	1.002
2-8	0.00	0.20	0.80	1.000	1.000
	0.20	0.16	0.64	1.005	0.995
	0.40	0.12	0.48	1.011	0.989
	0.60	0.08	0.32	1.017	0.983
	0.80	0.04	0.16	1.020	0.980
4-6	0.00	0.40	0.60	0.957	1.045
	0.20	0.32	0.48	0.965	1.037
	0.40	0.24	0.36	0.975	1.025
	0.60	0.16	0.24	0.988	1.012
	0.80	0.08	0.12	0.998	1.002
6-4	0.00	0.60	0.40	0.908	1.102
	0.20	0.48	0.32	0.920	1.087
	0.40	0.36	0.24	0.936	1.068
	0.60	0.24	0.16	0.956	1.046
	0.80	0.12	0.08	0.981	1.019
8-2	0.00	0.80	0.20	0.852	1.174
	0.20	0.64	0.16	0.871	1.148
	0.40	0.48	0.12	0.894	1.119
	0.60	0.32	0.08	0.922	1.085
	0.80	0.16	0.04	0.959	1.043
10-0	0.00	1.00	0.00	0.790	1.266
	0.20	0.80	0.00	0.816	1.225
	0.40	0.60	0.00	0.845	1.183
	0.60	0.40	0.00	0.885	1.130
	0.80	0.20	0.00	0.937	1.067

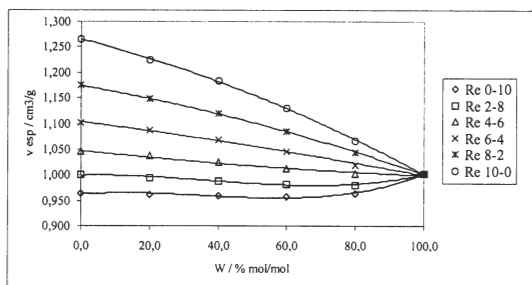


Figura 1. Volumen específico de mezcla W-Et-Pr en función de la composición ($20.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$).

$$V_{Et-Pr}^p = v_{esp} - 100 X_{Et-Pr} \left(\frac{\partial v_{esp}}{\partial 100 X_w} \right)_{P,T,X(Et-Pr)} \quad (\text{Ec. 10})$$

En las cuales v_{esp} es el volumen específico (volumen por gramo de mezcla), V_{Et-Pr}^p es el volumen específico parcial de la mezcla binaria etanol-1,2-propanodiol, V_w^p es el volumen específico parcial del agua, X_w es la fracción molar del agua, X_{Et-Pr} es la fracción molar de la mezcla binaria etanol-1,2-propanodiol y $(\partial v_{esp} / \partial X_w)$ es la derivada de la función de regresión. En la Tabla 2 se presentan los valores de los interceptos correspondientes a 0% y 100% de agua en las mezclas para cada punto de composición, correspondiendo el intercepto en 100% al volumen específico parcial del agua (V_w^p) y el intercepto en el 0% al volumen específico parcial de las mezclas binarias etanol-1,2-propanodiol (V_{Et-Pr}^p).

En esta etapa se procedió a realizar una gráfica del volumen específico parcial de las mezclas binarias etanol-1,2-propanodiol (V_{Et-Pr}^p) en función del porcentaje relativo mol a mol de etanol (Ψ_{Et}) en el sistema binario para los diferentes porcentajes molares de agua (Fig. 2); en esta nueva gráfica, usando por segunda vez el método de los interceptos, se determinaron los volúmenes específicos parciales del etanol y del 1,2-propanodiol, respectivamente, por medio de las siguientes expresiones analíticas:

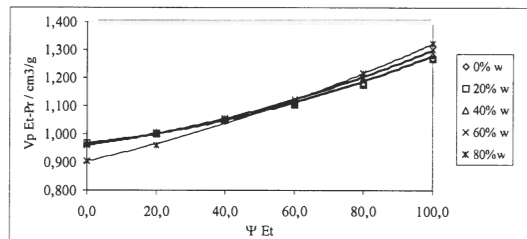


Figura 2. Volumen específico parcial de la mezcla binaria etanol-1,2-propanodiol en función de la proporción relativa de etanol ($20.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$).

$$V_{Et}^p = V_{Et-Pr}^p - \Psi_{Pr} \left(\frac{\partial V_{Et-Pr}^p}{\partial \Psi_{Et}} \right)_{P,T,\Psi(Pr)} \quad (\text{Ec. 11})$$

$$V_{Pr}^p = V_{Et-Pr}^p - \Psi_{Et} \left(\frac{\partial V_{Et-Pr}^p}{\partial \Psi_{Et}} \right)_{P,T,\Psi(Pr)} \quad (\text{Ec. 12})$$

En las cuales V_{Pr}^p es el volumen específico parcial del 1,2-propanodiol, V_{Et}^p es el volumen específico parcial del etanol, Ψ_{Et} es el porcentaje molar relativo del etanol ($\Psi_{Et} = 100 X_{Et} / (1 - X_w)$), Ψ_{Pr} es el porcentaje molar relativo del 1,2-propanodiol ($\Psi_{Pr} = 100 X_{Pr} / (1 - X_w)$), y por último, $(\partial V_{Et-Pr}^p / \partial \Psi_{Et})$ es la derivada de los modelos de regresión obtenidos para las funciones correspondientes a los diferentes porcentajes molares de agua.

En la Tabla 3 se presentan los valores de los volúmenes específicos parciales de los tres componentes en función de la composición de las mezclas, junto con los respectivos volúmenes de exceso de las mezclas, los cuales se determinaron como la diferencia entre los volúmenes reales y los calculados asumiendo que la propiedad es aditiva (mezcla ideal).

Los volúmenes molares parciales de los componentes se pueden calcular multiplicando los respectivos volúmenes específicos parciales por la masa molar de los diferentes compuestos. Los volúmenes molares de las mezclas se calculan como la sumatoria de los productos del respectivo volumen molar parcial y su fracción molar en la mezcla.

Tabla 2. Interceptos a 100% y 0 % de agua en función de la composición de la mezclas expresada en fracción molar ($20.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$).

Relación Et-Pr	Composición			(100% w)	(0% w)
	X_w	X_{Et}	X_{Pr}	$V_w^p/\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$	$V_{Et-Pr}^p/\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$
0-10	0.00	0.00	1.00	—	0.963
	0.20	0.00	0.80	0.951	0.965
	0.40	0.00	0.60	0.953	0.965
	0.60	0.00	0.40	0.957	0.959
	0.80	0.00	0.20	0.978	0.903
	1.00	0.00	0.00	1.002	0.638
2-8	0.00	0.20	0.80	—	1.000
	0.20	0.16	0.64	0.973	1.001
	0.40	0.12	0.48	0.970	1.002
	0.60	0.08	0.32	0.970	1.003
	0.80	0.04	0.16	0.985	0.960
4-6	0.00	0.40	0.60	—	1.045
	0.20	0.32	0.48	0.995	1.048
	0.40	0.24	0.36	0.986	1.051
	0.60	0.16	0.24	0.984	1.054
	0.80	0.08	0.12	0.990	1.050
6-4	0.00	0.60	0.40	—	1.102
	0.20	0.48	0.32	1.022	1.103
	0.40	0.36	0.24	1.005	1.110
	0.60	0.24	0.16	0.996	1.121
	0.80	0.12	0.08	0.996	1.111
8-2	0.00	0.80	0.20	—	1.174
	0.20	0.64	0.16	1.044	1.174
	0.40	0.48	0.12	1.025	1.182
	0.60	0.32	0.08	1.008	1.201
	0.80	0.16	0.04	1.000	1.215
10-0	0.00	1.00	0.00	—	1.266
	0.20	0.80	0.00	1.059	1.267
	0.40	0.60	0.00	1.036	1.281
	0.60	0.40	0.00	1.017	1.299
	0.80	0.20	0.00	1.003	1.323

Tabla 3. Volúmenes específicos parciales de componentes y volúmenes de exceso de las mezclas en función de la composición expresada en fracción molar en el sistema W–Et–Pr ($20.0 \pm 0.1^\circ\text{C}$).

Relación Et-Pr	Composición			$V_{P_w}^P /$ $\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$	$V_{P_{Et}}^P /$ $\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$	$V_{P_{Pr}}^P /$ $\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$	$V_{\text{exd}} /$ $\text{cm}^3 \text{ g}^{-1}$
	X_w	X_{Et}	X_{Pr}				
0-10	0.00	0.00	1.00	0.982	–	0.963	0
	0.20	0.00	0.80	0.951	–	0.965	–0.008
	0.40	0.00	0.60	0.953	–	0.965	–0.017
	0.60	0.00	0.40	0.957	–	0.959	–0.026
	0.80	0.00	0.20	0.978	–	0.903	–0.028
	1.00	0.00	0.00	1.002	–	0.638	0.004
2-8	0.00	0.20	0.80	–	1.162	0.959	–0.024
	0.20	0.16	0.64	0.973	1.161	0.960	–0.024
	0.40	0.12	0.48	0.970	1.171	0.960	–0.024
	0.60	0.08	0.32	0.970	1.191	0.955	–0.025
	0.80	0.04	0.16	0.985	1.216	0.898	–0.023
4-6	0.00	0.40	0.60	–	1.196	0.944	–0.039
	0.20	0.32	0.48	0.995	1.198	0.946	–0.030
	0.40	0.24	0.36	0.986	1.208	0.947	–0.025
	0.60	0.16	0.24	0.984	1.232	0.936	–0.020
	0.80	0.08	0.12	0.990	1.260	0.877	–0.017
6-4	0.00	0.60	0.40	–	1.230	0.910	–0.043
	0.20	0.48	0.32	1.022	1.231	0.911	–0.029
	0.40	0.36	0.24	1.005	1.243	0.911	–0.018
	0.60	0.24	0.16	0.996	1.267	0.901	–0.011
	0.80	0.12	0.08	0.996	1.293	0.841	–0.008
8-2	0.00	0.80	0.20	–	1.255	0.849	–0.031
	0.20	0.64	0.16	1.044	1.255	0.850	–0.019
	0.40	0.48	0.12	1.025	1.265	0.844	–0.004
	0.60	0.32	0.08	1.008	1.289	0.843	0.004
	0.80	0.16	0.04	1.000	1.318	0.793	0.003
10-0	0.00	1.00	0.00	–	1.266	1.102	0.000
	0.20	0.80	0.00	1.059	1.267	1.103	0.013
	0.40	0.60	0.00	1.036	1.281	1.110	0.024
	0.60	0.40	0.00	1.017	1.299	1.121	0.025
	0.80	0.20	0.00	1.003	1.323	1.111	0.015

La aplicación propuesta en este trabajo también puede ser utilizada para sistemas de interés farmacéutico en los cuales la composición de las mezclas se expresa en fracción másica, lo cual se ha realizado específicamente para los sistemas agua-alcohol USP-propilenglicol USP y agua-alcohol USP-sorbitol USP/NF (3, 6, 10, 11), mientras que recientemente se han estudiado los sistemas agua-alcohol USP-jarabe USP y agua-alcohol USP-sacarosa NF (12). Además de lo anterior, se considera que la aplicación presentada aquí podría resultar útil para la estimación de otras propiedades específicas y molares parciales de los componentes en mezclas líquidas.

Agradecimientos

Formalmente agradecemos al Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia por facilitar las instalaciones y los equipos utilizados en el desarrollo de esta investigación.

Bibliografía

1. H.C. Van Ness y M.M. Abbott, "Classical Thermodynamics of Nonelectrolyte Solutions", McGraw-Hill, New York, 1982. Chapter 3, pp 43-56.
2. I.M. Klotz y R.M. Rosenberg, "Chemical Thermodynamics: Basic Theory and Methods", 6th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000. Chapter 18, pp 407-428.
3. 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.
4. 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).
5. 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**, 60 (1993).
6. 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).
7. 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.
8. J. Kestin, "A Course in Thermodynamics", Vol I, McGraw-Hill, New York, 1979. pp 331-332.
9. P. Perrot, "A to Z of Thermodynamics", Oxford University Press, Inc., New York, 1998. pp 221-225.
10. R.A. Vargas, J.A. Pinzón, H.J. Barbosa y F. Martínez, Uso de los volúmenes específicos parciales en el diseño de medicamentos líquidos homogéneos, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **29**, 45 (2000).
11. S. Rodríguez, J.A. Pinzón, H.J. Barbosa y F. Martínez, Volúmenes específicos parciales de componentes en sistemas agua-alcohol USP-sorbitol USP/NF, *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.*, **30**, 26 (2001).
12. Y. González, "Volúmenes específicos y molares parciales de componentes en mezclas homogéneas formadas por agua, etanol y sacarosa", Trabajo de Grado, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., 2002.